



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/4722/2021
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA SEPSIS PADA ANAK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis Pada Anak;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063) sebagaimana telah diubah dengan Undang-Undang Nomor 11 Tahun 2020 tentang Cipta Kerja (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 245, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6573);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);

Memperhatikan : Surat Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia Nomor 2041/IDAI/IX/2019, tanggal 26 November 2019, Hal Penyampaian PNPk Tata Laksana Sepsis Pada Anak.

MEMUTUSKAN:

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

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 21 Mei 2021

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/4722/2021
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA SEPSIS
PADA ANAK

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA SEPSIS
PADA ANAK

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian pada pasien dengan sakit kritis dan insidensnya meningkat dalam 10 dekade terakhir. Konferensi Internasional yang dilakukan oleh *Society of Critical Care* memutuskan untuk mengubah definisi sepsis menjadi disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. Perubahan ini terjadi akibat definisi sepsis dengan menggunakan kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS) memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang rendah dalam membedakan sepsis dengan infeksi lain. Berdasarkan kriteria definisi sepsis yang lama, seluruh pasien yang mengalami infeksi dapat didiagnosis sebagai sepsis sekalipun pasien hanya mengalami infeksi ringan.

Mortalitas sepsis anak dan dewasa berbeda. Di Amerika Serikat, mortalitas sepsis anak lebih rendah dibanding dengan dewasa. Beberapa hal yang memengaruhi mortalitas ini adalah kondisi komorbid yang terjadi pada pasien seperti prematuritas, kelainan jantung kongenital, keganasan, transplantasi organ dan lain sebagainya. Berbagai kondisi ini dapat menyebabkan luaran pasien sepsis lebih buruk. Fokus infeksi pada anak juga berbeda pada berbagai kelompok umur. Bayi yang mengalami sepsis cenderung untuk mengalami bakteremia primer sementara pada anak yang

lebih besar, sepsis lebih sering disebabkan oleh infeksi respiratori dan pasien mengalami bakteremia sekunder. Perbedaan antara anak dan dewasa inilah yang mendasari epidemiologi, patofisiologi dan tata laksana pasien sepsis anak berbeda dibandingkan dengan dewasa. Lebih jauh lagi, kemampuan individu untuk berespons terhadap infeksi dan respons terhadap terapi yang diberikan berbeda-beda pada berbagai kelompok umur.

Di Indonesia, mortalitas sepsis pada anak bervariasi dari berbagai daerah yakni antara 23,9 sampai 65% dari tahun 2011-2020. Angka mortalitas sepsis pada anak dilaporkan 52% di Yogyakarta (2014), 45% di Medan (2017), 35,6% di Manado (2020). Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) didapatkan mortalitas sepsis anak pada tahun 2009 sebesar 54%, tahun 2011 sebesar 23,9% dan 65% tahun 2020. Bervariasinya angka mortalitas tersebut mungkin disebabkan akibat keterlambatan dan ketidaksesuaian diagnosis sepsis akibat keterbatasan fasilitas di daerah masing-masing. Sampai saat ini belum ada penelitian multisenter yang membahas epidemiologi pasien sepsis pada anak di Indonesia.

Diagnosis sepsis diawali bila terdapat kecurigaan adanya infeksi dan pemeriksaan laboratorium adanya keterlibatan berbagai fungsi organ. Penggunaan *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2* untuk membantu diagnosis sepsis memerlukan pemeriksaan laboratorium yang mungkin fasilitas tersebut terbatas atau terkendala oleh sistem rujukan, sehingga menyebabkan kesulitan baik dalam diagnosis maupun tata laksana sepsis pada anak. Berbagai masalah di atas memperlihatkan dibutuhkan sebuah Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) diagnosis dan tata laksana sepsis pada anak, sehingga diharapkan masing-masing pusat pelayanan kesehatan di berbagai tingkat mampu menangani pasien sepsis pada anak sesuai dengan fasilitas yang tersedia.

B. Permasalahan

Ada berbagai kendala yang dihadapi dalam mendiagnosis dini serta menatalaksana sepsis pada anak. Salah satunya berupa perubahan definisi sepsis dari definisi global yang telah ditetapkan oleh *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* dalam populasi pediatri. Perubahan definisi tersebut karena definisi sepsis tahun 2001 terlalu sensitif (sensitifitas 96,9%) dan kurang spesifik (spesifitas 58,3%) yang mengakibatkan tingginya

penggunaan antibiotik spektrum luas yang berpotensi menimbulkan resistensi antimikroba, serta tingginya biaya tata laksana. Dalam upaya meningkatkan angka kualitas hidup anak yang menderita sepsis, Ikatan Dokter Anak Indonesia telah menerbitkan pedoman diagnosis dan tata laksana sepsis pada anak sejak tahun 2010 dan edisi 2016 yang digunakan pula sebagai salah satu referensi PNPk Sepsis Pada Anak ini.

C. Tujuan Umum dan Khusus

1. Tujuan Umum

Menyusun suatu PNPk untuk membantu menurunkan angka kejadian dan kematian anak di Indonesia yang disebabkan oleh sepsis.

2. Tujuan Khusus

- a. Membuat suatu pernyataan secara sistematis yang berdasarkan bukti ilmiah terbaru mengenai tata laksana sepsis pada anak untuk membantu dokter dalam menjalankan praktik sehari-hari.
- b. Meningkatkan mutu pelayanan dalam tata laksana pasien sepsis anak sehingga kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.
- c. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasyankes serta penentu kebijakan sebagai dasar untuk membuat Panduan Praktik Klinis (PPK) yang diadaptasi dari PNPk ini.

D. Sasaran

1. Seluruh dokter di seluruh Indonesia yang merawat pasien sepsis anak. Pedoman ini dapat diterapkan baik di fasyankes primer, sekunder, maupun tersier yang disesuaikan dengan ketersediaan sarana dan prasarana yang ada.
2. Penentu kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan manual. Penelusuran utama dilakukan dengan mencari *guideline* Internasional yang telah ada sebelumnya. Pencarian studi individual dilakukan melalui situs PubMed, Cochrane, dan *Science Direct* menggunakan kata kunci sepsis, *children*, diagnosis, *treatment*, dan prognosis beserta sinonimnya yang dapat dilihat pada tabel. Penelusuran secara manual dilakukan dengan menelusuri daftar pustaka, buku teks yang ditulis pada tahun 2009 atau sesudahnya, buku panduan dari organisasi profesi. Pencarian studi diutamakan pada studi terkini dan tersahih dengan bukti literatur terkini dengan terlebih dahulu mencari sumber bukti terbaik untuk setiap ruang lingkup pertanyaan dibidang diagnosis, komplikasi, terapi, dan prognosis.

B. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap bukti ilmiah yang diperoleh dilakukan telaah kritis oleh pakar yang ahli dibidangnya.

C. Peringkat Bukti (*Hierarchy Of Evidence*)

Setiap studi ilmiah yang didapat dinilai berdasarkan *bukti based medicine*, ditentukan *peringkat of bukti* yang diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Oxford Center for Evidence Based Medicine* tahun 2011 yang membagi dalam 5 derajat bukti.

Pertanyaan	Peringkat 1	Peringkat 2	Peringkat 3	Peringkat 4	Peringkat 5
Seberapa sering masalah tersebut	Survei sampel lokal secara acak atau konsensus	Tinjauan sistematis yang sesuai dengan kondisi lokal**	Sampel lokal tidak acak**	Serial kasus **	n/a
Apakah tes diagnosis atau pemantauan ini akurat (Diagnosis)	Tinjauan sistematis dari studi potong lintang dengan standar rujukan konsisten dan blind	studi potong lintang individu dengan standar rujukan konsisten dan blind	Studi nonkonsektif atau studi tanpa referensi standar yang diterapkan secara konsisten **	Studi kasus kontrol, atau standar referensi yang buruk atau tidak independen**	Penalaran berbasis mekanisme
Apa yang akan terjadi jika tidak menambahkan terapi? (prognosis)	Tinjauan sistematis dari studi kohort awal	Studi kohort awal	Studi kohort atau kelompok uji coba acak	Serial kasus atau studi kasus kontrol, atau studi kohort dengan kualitas prognosis buruk **	n/a
Apakah intervensi ini membantu? (Treatment benefits)	Tinjauan sistematis dari uji coba acak atau n-of-1 trials	Uji coba acak atau studi observasional dengan efek dramatis	Kohort kontrol tidak diacak/ studi follow-up **	Serial kasus, studi kasus kontrol, atau studi kontrol historikal**	Penalaran berbasis mekanisme
Kerugian apa yang paling sering terjadi? (Treatment Harms)	Tinjauan sistematis dari uji coba acak. Tinjauan sistematis dari kasus kontrol bersarang, uji coba n-of-1 dengan pasien yang telah diberikan pertanyaan, atau studi observasional dengan efek dramatis.	Uji coba acak individu atau studi obeservasional dengan efek dramatis	Kohort kontrol tidak diacak/ studi follow-up(pasca pengawasan surveilans) dengan jumlah yang cukup untuk mengesampingkan bahaya umum. (untuk kerugian jangka panjang durasi	Serial kasus, studi kasus kontrol, atau studi kontrol historikal**	Penalaran berbasis mekanisme
Kerugian apa yang paling jarang? (Treatment Harms)	Tinjauan sistematis dari uji coba acak atau uji coba n-of-1	Uji coba acak individu atau studi obeservasional dengan efek dramatis	dan follow-up harus memadai)**	Serial kasus, studi kasus kontrol, atau studi kontrol historikal**	Penalaran berbasis mekanisme
Apakah tes (deteksi dini) ini bermanfaat? (Screening)	Tinjauan sistematis dari uji coba acak	Uji coba acak	Kohort kontrol tidak diacak/ studi follow-up	Serial kasus, studi kasus kontrol, atau studi kontrol historikal**	Penalaran berbasis mekanisme

* Peringkat dapat diturunkan berdasarkan kualitas studi, ketidaktepatan, ketidaklangsungan (Studi PICO tidak sesuai dengan pertanyaan PICO), karena ketidakkonsistenan antara studi, atau karena ukuran efek absolut sangat kecil; Peringkat dapat dinaikkan jika terdapat ukuran dan efeknya sangat besar.

** Tinjauan sistematik secara umum lebih baik dibandingkan dengan studi individual.

D. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang menjadi panduan pada *Oxford Center for Evidence Based Medicine* membagi dalam 4 derajat, yaitu:

1. A untuk bukti yang termasuk dalam derajat I;
2. B untuk bukti yang termasuk dalam derajat II atau III;
3. C untuk bukti yang termasuk dalam derajat IV; dan
4. D untuk bukti yang termasuk dalam derajat V.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.

B. Epidemiologi

Sepsis merupakan salah satu penyebab terbanyak pasien dirawat di ruang perawatan intensif anak (*Pediatric Intensive Care Unit/PICU*) dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta memerlukan biaya tinggi dalam perawatannya. Epidemiologi sepsis pada anak bervariasi dari berbagai penelitian akibat populasi dan kriteria diagnostik yang berbeda-beda dari waktu ke waktu. Pasien dewasa dan anak memiliki perbedaan epidemiologi, fisiologi, predisposisi dan pendekatan tata laksana sepsis. Di Amerika Serikat pada tahun 1995 terdapat 42.000 kasus sepsis berat pada anak di bawah 19 tahun. Bayi berusia kurang dari 1 tahun berisiko 10 kali lebih rentan mengalami sepsis dibandingkan dengan anak yang lebih besar.

Program imunisasi nasional juga berdampak besar terhadap angka kejadian sepsis. Hal ini berhubungan dengan etiologi sepsis berbeda-beda pada tiap kelompok umur. Pada bayi, penyebab sepsis tersering adalah gangguan respiratori dan penyakit jantung bawaan, sedangkan pada anak berusia 1-9 tahun penyebab terbesarnya adalah gangguan neuro-muskular. Fokus infeksi juga bervariasi pada berbagai kelompok umur. Bayi cenderung untuk mengalami bakteremia primer sedangkan pada anak yang lebih besar lebih banyak mengalami infeksi pada sistem respirasi. Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas seperti keganasan, transplantasi, penyakit respirasi kronis dan defek jantung bawaan.

Data WHO pada tahun 1999 menyebutkan bahwa kejadian sepsis berat meningkat 11% sedangkan angka kematian akibat sepsis berkurang dari 12,8% pada tahun 1995 menjadi 10,5% pada tahun 1999. Studi multi senter yang dilakukan di Australia dan New Zealand sepanjang tahun 2000 – 2012 menyebutkan bahwa angka kematian akibat sepsis sebesar 18-20%, sedangkan pada tahun 2012 penelitian yang dilakukan di Eropa dan Amerika Serikat menemukan angka kematian sepsis sebesar 41% dan

28,3%. Pada tahun yang sama, Columbia melakukan survei epidemiologi pada 1.051 pasien sepsis yang dirawat di 9 PICU. Survei ini menemukan 56% pasien sepsis berusia <2 tahun, 12,9% berusia 2 – 5 tahun, dan 31% berusia >5 tahun. Fokus infeksi terbanyak pada penelitian ini adalah traktus respiratorius sebesar 54%, diikuti oleh abdomen 18,3% dan susunan saraf pusat sebesar 7%. Mortalitas pasien sepsis pada penelitian ini sebesar 18,3%.

Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data PICU dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat (*case fatality rate*) dari 10,3% menjadi 8,9% (95%IK; 7,6-8,9%). Usia rerata penderita sepsis berat 3,0 tahun (0,7-11,0), infeksi terbanyak terdapat pada sistem respirasi (40%), bakteremia (19%), abdomen (8%), susunan saraf pusat (4%) dan sistem urogenital (4%). Disfungsi multiorgan terjadi pada 67% kasus. Angka kematian selama perawatan di rumah sakit sebesar 25% dan tidak terdapat perbedaan mortalitas antara PICU di negara berkembang dan negara maju. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh de Souza dkk, yaitu fokus infeksi terbanyak pada sepsis anak adalah sistem pernapasan sebanyak 70,3%, diikuti oleh gastrointestinal 10,8%, infeksi aliran darah 9,2%, susunan saraf pusat 6,3% dan saluran kemih 5,2%.

Di Indonesia, data epidemiologi sepsis pada anak sangat terbatas. Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta tahun 2009, sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%. Angka mortalitas ini menurun pada tahun 2014 menjadi 23,9% dari 209 pasien sepsis yang dirawat di PICU RSCM, dan 65% tahun 2020. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2014 oleh Patriawati dkk di Yogyakarta dengan subyek pasien anak sepsis yang menjalani perawatan PICU mempunyai mortalitas sebesar 52%. Pada tahun 2016, Devina dkk. melakukan penelitian sepsis pada anak di Medan dengan angka mortalitas sebesar 32% dari 40 pasien. Mortalitas sepsis anak pada tahun 2020 di Manado sebesar 35,6%.

C. Etiologi

Sepsis adalah kegagalan fungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi sistem imun yang dipicu oleh infeksi. Diagnosis dini dan tepat waktu mampu meningkatkan survival rate pasien sepsis, untuk itu perlu diketahui mikroorganisme penyebab sepsis. Penyebab sepsis paling sering

adalah bakteri, namun virus, jamur, dan parasit juga dapat menjadi menyebabkan sepsis. Penelitian de Souza dkk di Amerika Selatan menemukan bahwa penyebab sepsis anak terbanyak adalah bakteri gram negatif sebesar 20,9%, bakteri gram positif 16,7% dan virus 17,1%. Penyebab bakteri gram negatif terbanyak adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Bordetella pertussis* sedangkan penyebab bakteri gram positif terbanyak adalah *Streptococcus pneumonia* dan *Methicilin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Berbagai mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak

Bayi dan anak di komunitas
1. <i>Streptococcus pneumonia</i> merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasif
2. <i>Neisseria meningitidis</i>
3. <i>Staphylococcus aureus</i> dan Streptokokus grup A, pada anak sehat
4. <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B
5. <i>Bordetella pertussis</i> (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)
Bayi dan anak di rumah sakit
1. Sesuai pola bakteri di rumah sakit
2. <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (akibat kateter vaskular)
3. <i>Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus</i> (MRSA)
4. Bakteri gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , dan <i>Acinetobacter sp.</i>
Asplenia fungsional/asplenik
1. Sepsis Salmonella (<i>Salmonella osteomyelitis</i> pada penyakit <i>sickle cell</i>)
2. Bakteri berkapsul: <i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenza</i>
Organisme lain
Jamur (spesies <i>Candida</i> dan <i>Aspergillus</i>) dan virus (<i>influenza</i> , <i>respiratory syncytial virus</i> , <i>human metapneumovirus</i> , <i>varicella</i> dan <i>herpes simplex virus</i>)

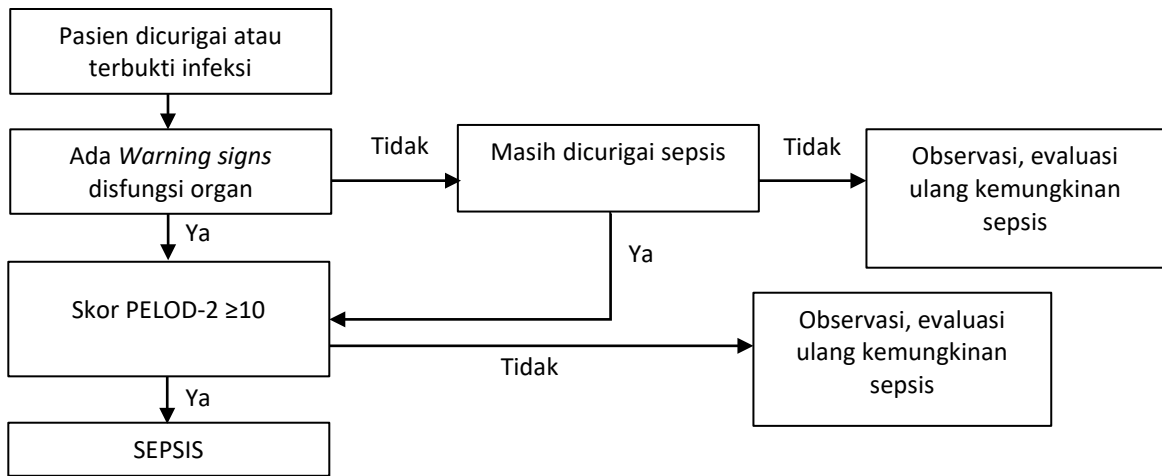
Penentuan etiologi sepsis anak merupakan hal yang penting dengan pemberian antibiotik empirik sebagai salah satu tata laksanaanya. Pemberian antibiotik sedini mungkin didahului dengan pemeriksaan kultur darah merupakan suatu cara untuk mendapatkan mikroorganisme beserta

sensitivitas terhadap antibiotik. Penegakkan etiologi sepsis diperlukan agar antibiotik awal sebagai terapi empirik dapat berubah menjadi suatu terapi definitif. Tata cara tersebut akan menekan penggunaan antibiotik yang tidak rasional serta resistensi antimikroba.

Pembuktian adanya infeksi merupakan tantangan tersendiri dalam menegakkan diagnosis sepsis. Pembuktian adanya infeksi mencakup berbagai pemeriksaan fisis dan penunjang baik pemeriksaan laboratorium dan atau radiologi. Pemeriksaan kultur darah, urin, feses sputum, maupun spesimen lain sesuai dengan lokasi fokus infeksi yang dicurigai perlu dilakukan sebagai konfirmasi diagnostik. Pemeriksaan dengan menggunakan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) dan serologi dapat pula membantu dalam mendeteksi patogen penyebab sepsis.

D. Penegakan Diagnosis Sepsis

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan disebabkan oleh disregulasi sistem imun sebagai respons terhadap infeksi. Untuk menegakkan diagnosis sepsis diperlukan bukti adanya infeksi berupa tanda SIRS, faktor predisposisi dan anamnesis adanya kecurigaan ke arah infeksi baik dari sistem saraf pusat, respirasi, saluran kemih, saluran cerna dan lain sebagainya. Bila terdapat 2 dari 4 tanda SIRS langkah berikutnya adalah mencari tanda bahaya (*warning sign*) adanya risiko terjadinya disfungsi organ pada pasien yang dicurigai mengalami sepsis. Konsensus sepsis 3 merekomendasikan *quick-sequential organ failure assesement* (qSOFA) pada pasien dewasa yang dicurigai mengalami sepsis. Disfungsi organ yang mengancam kehidupan ditetapkan dengan menggunakan skor PELOD-2 dengan titik potong ≥ 10 . Alur penegakan diagnosis sepsis tertera pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur penegakan diagnosis sepsis (bedakan bentuk pertimbangan dan hasil)

Keterangan : Skor dapat dilihat pada Tabel 9

1. Infeksi

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor predisposisi infeksi, meliputi: faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotik, tindakan invasif).

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (*biomarker*) infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukositosis/leukopenia, trombositopenia/trombositosis, rasio netrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan pulasan gram, hasil kultur (biakan), atau PCR. Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, lumbal pungsi dan pencitraan sesuai indikasi.

Kemampuan menduga etiologi sepsis sangatlah penting untuk memberikan terapi yang tepat sesuai mikroorganisme yang dituju. Pemberian antibiotik empirik spektrum luas merupakan terapi sementara yang segera akan menjadi terapi definitif pada saat etiologi sepsis telah diketahui.

Pada pasien klinis sepsis namun telah diketahui etiologinya, misal pada demam tifoid dengan komplikasi, tata laksana akan diberikan sesuai panduan infeksi *S. Typhi*. Tata laksana berbagai penyakit

infeksi dan komplikasinya, yang mungkin bermanifestasi sepsis, tata laksana disesuaikan dengan panduan atau pedoman penyakit infeksi tersebut yang berlaku baik secara nasional dan/atau internasional.

Respons inflamasi akan terjadi apabila mikroorganisme masuk ke dalam tubuh dan akan memberikan reaksi sistemik, sebagai berikut:

- a. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$);
- b. Takikardia: rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis, atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 30 menit sampai 4 jam (Tabel 2.);
- c. Bradikardia (pada anak <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, *beta-blocker*, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 30 menit (Tabel 2.); dan
- d. Takipnea: rerata frekuensi napas di atas normal (Tabel 2.)

Tabel 2. Tanda-Tanda Vital Normal Pada Anak

Denyut Jantung dan Frekuensi Napas Normal Sesuai Kelompok Usia

Kelompok Usia	Denyut Jantung per menit*	Frekuensi Napas per menit [#]
0 hari – 1 bulan	100** - 190	≤ 68
>1 bulan – <2 tahun	90** - 180	≤ 58
2-5 tahun	≤ 160	≤ 44
6-12 tahun	≤ 140	≤ 38
13-18 tahun	≤ 130	≤ 35

mean +2,2 *SD*, koreksi suhu 37°C [rumus denyut jantung normal terkoreksi suhu = denyut jantung terukur – 10(suhu terukur - 37°C)];

**untuk pasien yang tidak menggunakan penyekat beta atau klonidin;

[#]*mean* +2,8 *SD*, koreksi suhu 37°C [rumus frekuensi napas normal terkoreksi suhu = frekuensi napas terukur – X(suhu terukur - 37°C);

dimana X=7 untuk usia 0 - <2 tahun dan X=5 untuk usia yang lain].

Tekanan darah sistolik normal sesuai kelompok usia

Kelompok Usia	Tekanan Darah Sistolik*
0 hari – 1 bulan	60
>1 bulan – <1 tahun	70
1 - 10 tahun	70 + (2*usia dalam tahun)
>10 tahun	90

Persentil 5 tekanan darah sistolik sesuai kelompok usia

2. Kecurigaan Disfungsi Organ

Kecurigaan disfungsi organ (*warning signs*) bila ditemukan 2 dari 3 tanda klinis: penurunan kesadaran yang ditandai dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS) ≤ 11 , saturasi oksihemoglobin $> 92\%$ hanya dapat dicapai dengan terapi oksigen atau ventilasi mekanik, dan gangguan kardiovaskular, yang ditetapkan bila ditemukan sedikitnya dua dari tiga gejala berikut, yaitu pemanjangan waktu pengisian kapiler, perbedaan suhu inti dan perifer $> 3^{\circ} C$, dan produksi urin $< 0,5$ mL/kg/jam.

Secara laboratoris, respons inflamasi berdasarkan pada jumlah leukosit, CRP, transaminase serum, dan prokalsitonin (Tabel 3). Diduga suatu infeksi jika dijumpai predisposisi, fokus, tanda dan gejala klinis infeksi berupa tiga dari empat gejala klinis di atas, ditambah dua atau lebih penanda biologis infeksi.

Tabel 3. Penanda Biologis

Penanda biologis	Kegunaan	Keterbatasan	Cut-off	Validitas
Leukosit	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosis untuk infeksi dan sepsis 	Keterbatasan : tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi	1 bln-1 thn : >17.500 atau $<5.000/mm^3$ 2-5 thn : >15.500 atau $<6.000/mm^3$ 6-12 thn : >13.500 atau $<4.500/mm^3$ 13-18 thn : >11.000 atau $<4.500/mm^3$	Sensitivitas: 57,6% Spesifitas: 53,5% PPV: 55,2% NPV: 55,7%

Penanda biologis	Kegunaan	Keterbatasan	Cut-off	Validitas
Limfosit	<ul style="list-style-type: none"> • Limfopenia menunjukkan diagnosis bakteremia 	Keterbatasan : dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	<1300 /uL	Sensitivitas: 73,9% Spesifitas: 57,6% PPV: 63,6% NPV: 68,8%
Rasio netrofil : limfosit	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan rasio menunjukkan diagnosis bakteremia 	Keterbatasan : dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	>10	Sensitivitas: 77,2% Spesifitas: 63,0% PPV: 67,6% NPV: 73,4%
C-reactive protein (CRP)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis untuk infeksi dan sepsis • Menentukan derajat keparahan infeksi 	Keterbatasan : kinetik lambat, tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi (meningkat pada keadaan inflamasi)	1,56–110 mg/L	Sensitivitas: 43-90% (infeksi); 31-82% (sepsis) Spesifitas: 33-88% PPV: 31-100% NPV: 81-97%
Prokalsitonin (PCT)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosis dini sepsis 2. Faktor prognostik (indikator perbaikan sepsis) 3. Menentukan lama pemberian antibiotik 	Keterbatasan : dapat meningkat pada penyakit non-infeksi (trauma berat, pasca henti jantung, pembedahan, karsinoma tiroid medular,	0,3–8,05 ng/ml	Sensitivitas: 74,8-100% Spesifitas: 70-100% PPV: 55-100% NPV: 56,3-100%

Penanda biologis	Kegunaan	Keterbatasan	Cut-off	Validitas
		penyakit autoimun)		
PCT + CRP	4. Membedakan infeksi bakteri, virus, dan jamur	Keterbatasan : menunggu hasil penelitian klinis	Bakteri: CRP >10 mg/L; PCT >0,3 ng/mL Jamur: CRP 10-100 mg/L; PCT 0,3-2 ng/mL Virus: CRP <10mg/L; PCT <2 ng/mL	

3. Kriteria Disfungsi Organ

Disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatic. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 10 . Perhitungan skor PELOD-2 dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2*

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi <i>Glasgow Coma Score</i> <i>Pupillary reaction</i>	≥ 11 Kedua-nya reaktif	5 - 10			3 - 4	Kedua-nya non - reaktif	
Kardiovaskular Laktatemia (mmol/L) Mean arterial pressure (mmHg)	< 5.0	5.0 – 10.9			≥ 11.0		
0 - < 1 bulan	≥ 46		31 – 45	17 – 30			≤ 16
1 – 11 bulan	≥ 55		39 – 54	25 – 38			≤ 24
12 – 23 bulan	≥ 60		44 – 59	31 – 43			≤ 30
24 – 59 bulan	≥ 62		46 – 61	32 – 44			≤ 31
60 – 143 bulan	≥ 65		49 – 64	36 – 48			≤ 35
≥ 144 bulan	≥ 67						

			52 - 68	38 - 51			≤ 37
Renal Kreatinin (µmol/L)							
0 - < 1bulan							
1 - 11 bulan	≤ 69		≥ 70				
12 - 23 bulan	≤ 22		≥ 23				
24 - 59 bulan	≤ 34		≥ 35				
60 - 143 bulan	≤ 50		≥ 51				
≥144 bulan	≤ 58		≥ 59				
	≤ 92		≥ 93				
Respiratori PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂	≥		≤ 60				
PaCO ₂ (mmHg)	≤	59 -		≥ 95			
Ventilasi invasif	Tidak	94		ya			
Hematologi Hitung sel darah putih (x 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelet (x 10 ⁹ /L)	≥ 142	77 -	≤ 76				
		141					

E. Penunjang Diagnosis Infeksi

Kultur darah, merupakan baku emas untuk mendiagnosis sepsis. Tata cara pengambilan spesimen, sebagai berikut:

1. Alat
 - a. *Wing needle*.
 - b. Botol kultur darah (*Bactec/BacTAlert*).
 - c. Antiseptik.
 - d. Sarung tangan steril.
 - e. Kapas alcohol.
2. Waktu Pengambilan Spesimen
 - a. Darah diambil sebaiknya pada saat suhu badan naik.
 - b. Untuk tifoid diambil pada demam minggu pertama.
 - c. Sebaiknya sebelum pemberian antibiotik atau setelah 3 hari antibiotik dihentikan.
 - d. Bila pasien telah mendapat antibiotik, kultur tetap harus diambil dengan memberikan catatan jenis antibiotik yang telah diberikan.
3. Cara Pengambilan Spesimen Darah
 - a. Pilih darah vena bukan dari darah arteri juga bukan darah dari peralatan kateter intravena.
 - b. Darah diambil secara aseptik. Bersihkan terlebih dahulu daerah yang akan diambil darah dengan povidone-iodine kemudian alcohol 70%.

- c. Catatan untuk dekontaminasi kulit dan pencegahan kontaminasi: Jenis antiseptik yang direkomendasikan: isoprophyl alkohol 70%, iodium tincture, povidone iodine, iodofor, chlorine peroxida, chlorhexidine glukonat (anak usia <2 tahun tidak boleh memakai chlorhexidine).
 - d. Biarkan antiseptik mengering (30 detik untuk iodium tincture, 1,5 – 2 menit untuk iodophore).
 - e. Kulit yang sudah didekontaminasi tidak boleh dipalpasi ulang kecuali memakai sarung tangan steril.
 - f. Ambil 2 set dalam satu waktu pada lokasi yang berbeda dengan tenggang waktu 5 sampai 10 menit (untuk kasus infeksi endokarditis ambil 3 set darah dalam satu waktu dari tiga lokasi yang berbeda). Satu set adalah satu botol kultur darah aerob dan 1 botol kultur darah anaerob pada satu sisi lengan.
4. Catatan Untuk Volume Darah Yang Diambil/Botol Kultur Darah
- 1) Anak-anak: darah vena diambil 5-10 ml.
 - 2) Neonatus - Infant: darah vena diambil 1-3 ml.
- a. Masukkan spesimen darah secara aseptik (sebelumnya bagian tutup botol dibersihkan dengan alkohol 70%).
Catatan:
Anak-anak, infant-neonatus: dimasukkan ke dalam botol kultur darah khusus *pediatric* (contoh: BACTEC® Ped Plus).
 - b. Spesimen darah didistribusikan sesuai kebutuhan (aerob atau anaerob).
 - c. Pengiriman botol kultur darah harus sudah sampai di laboratorium dalam waktu ≤ 2 jam.
 - d. Jika terjadi penundaan pengiriman ke laboratorium, spesimen dalam botol kultur darah dapat disimpan pada suhu ruang atau inkubator selama 2 x 24 jam (jangan dimasukkan dalam lemari pendingin).

Beberapa catatan yang mempengaruhi hasil kultur terkait pengambilan sampel darah adalah volume sampel darah dan Tindakan desinfeksi kulit saat pengambilan sampel darah. Bila lokasi untuk lakukan phlebotomi sudah terpasang IV *line* maka diupayakan untuk mengambil sampel darah di area lebih distal (bawah) dari tempat IV *line* untuk mencegah dilusi (pengenceran) darah akibat cairan infus.

F. Tata Laksana

Tata laksana sepsis terdiri atas resusitasi, stabilisasi, penanggulangan infeksi, tata laksana disfungsi organ, dan tata laksana penunjang.

1. Resusitasi

Untuk resusitasi awal direkomendasikan untuk pemberian suplementasi oksigen menggunakan *high-flow nasal canula* atau *nasopharyngeal continuous positive airway pressure* (nasal-CPAP) pada pasien yang mengalami *distress* pernapasan dan hipoksemia (peringkat 2C).

Pemasangan infus intravena perifer atau intraoseus dilakukan untuk memberikan resusitasi cairan dan inotropik sementara, sambil melakukan pemasangan jalur intravena sentral. Bila terdapat instabilitas kardiovaskuler, selama dilakukan proses stabilisasi kardiovaskuler dapat diberikan ventilasi tekanan positif dan pernapasan pasien dapat diambil alih dengan ventilator. Pada pasien anak sebaiknya segera dilakukan intubasi karena kapasitas residual fungsionalnya kecil (peringkat 2C). Pada pemakaian ventilasi mekanik perlu diperhatikan tekanan intra-torak yang dapat mengurangi aliran balik darah ke jantung (*venous return*) dan dapat memperburuk kondisi renjatan. Bila hal ini terjadi pasien akan mengalami desaturasi meski telah mendapat terapi oksigen.

Pada pasien dewasa yang mengalami renjatan sepsis, target keberhasilan resusitasi adalah tercapainya tekanan darah yang normal disertai kadar laktat yang normal. Pada pasien anak, tingginya kadar laktat pada pasien yang mengalami renjatan berhubungan dengan meningkatnya mortalitas. Selama proses resusitasi diperlukan nilai bersihan laktat >10% untuk menurunkan mortalitas sebesar 11%. Penelitian pada pasien pediatrik yang mengalami renjatan sepsis dengan nilai bersihan laktat sangat terbatas. *American College of Critical Care Medicine* (2017) tidak merekomendasikan pemeriksaan laktat sebagai penanda keberhasilan resusitasi, cukup berdasarkan klinis pasien.

Target keberhasilan resusitasi awal pada anak dengan renjatan sepsis adalah (peringkat 1C):

- a. *Capillary refill* \leq 2 detik;
- b. Tekanan darah normal sesuai usia;
- c. Pulsasi nadi kuat dan tidak ada perbedaan kekuatan pada

- perabaan denyut sentral dan perifer;
- d. Ekstremitas hangat;
 - e. Diuresis > 1 mL/kg berat badan/jam;
 - f. Kesadaran baik; dan
 - g. Bila dilakukan pemantauan dengan saturasi vena sentral (ScvO₂) maka target saturasinya ≥ 70%.

Tata laksana renjatan dilakukan sesuai panduan *Advance Pediatric Resuscitation Course* (APRC). Bila renjatan tidak teratasi perlu dilakukan evaluasi penyebab lain seperti pneumotoraks, tamponade jantung dan gangguan metabolik (peringkat 1C).

2. Stabilisasi

Proses stabilisasi dalam 1 jam pertama di ruang perawatan intensif anak dilakukan dengan target (peringkat 1C): perfusi jaringan normal, *capillary refill* ≤ 2 detik, tekanan perfusi (MAP-CVC) sesuai usia, ScvO₂ >70%, CI 3,3–6,0 L/min/m². Pada proses stabilisasi diperlukan monitoring dengan menggunakan *pulse oximetry*, elektrokardiogram yang kontinu, pengukuran tekanan darah intraarterial kontinu, pemeriksaan suhu, diuresis, gula darah, faktor-faktor koagulasi, laktat dan anion gap secara berkala. Hilangnya cairan intravaskular sekunder akibat vasodilatasi pembuluh darah dapat berlangsung selama beberapa hari, sebab itu diperlukan monitoring hemodinamik yang baik, termasuk pengukuran curah jantung.

Pada pasien anak yang memiliki Hb >7 g/dL, maka dapat diberikan cairan rumatan dengan kristaloid. Pada pasien yang memiliki Hb ≤7 g/dL, dapat dipertimbangkan transfusi sel darah merah.

Dalam proses stabilisasi selanjutnya diperlukan pemantauan gula darah dengan target 80–150 mg/dL. Bila ditemukan hiperglikemia, dapat dipertimbangkan pemakaian insulin.

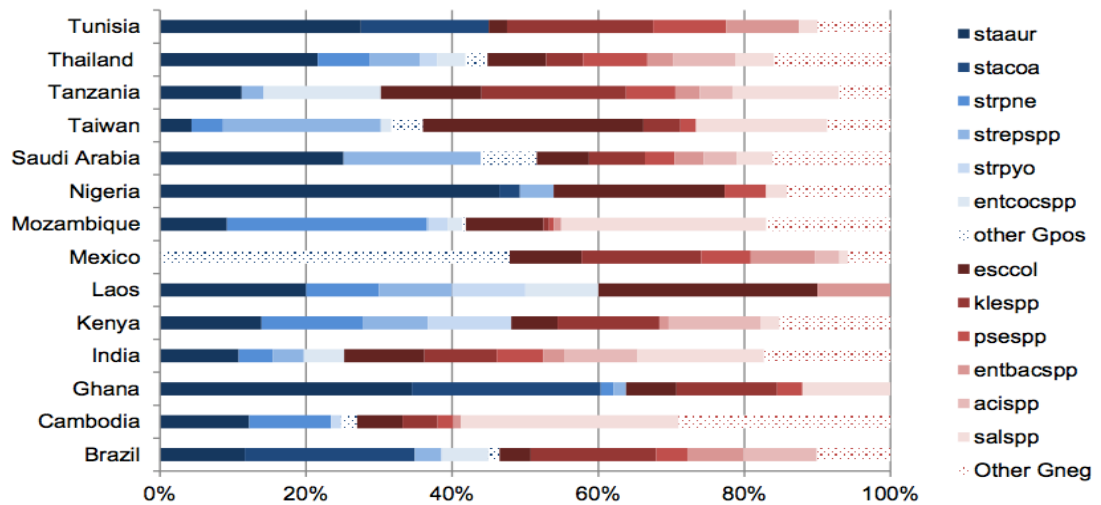
3. Penanggulangan Infeksi

Penghilangan sumber infeksi dini (penggunaan dini antibiotik yang tepat dan menghilangkan sumber infeksi secara bedah) berkorelasi dengan mortalitas (peringkat 1B).

Stabilisasi hemodinamik dan pemberian antibiotik menjadi penentu utama tata laksana sepsis awal. Weiss dkk. menemukan keterlambatan pemberian antibiotik lebih dari 3 jam meningkatkan mortalitas pasien sepsis dengan *odds ratio* sebesar 3,92. Distribusi

patogen pada anak dari berbagai negara yang dilaporkan setelah tahun 2005 dapat dilihat pada Gambar 2.

Penggunaan antimikroba secara bijak dapat menurunkan pembiayaan, serta jangka panjang mengurangi resistensi terhadap antimikroba.



Gambar 2. Distribusi patogen pada anak dari berbagai negara yang dilaporkan setelah tahun 2005

Keterangan:

staaur: *S. aureus*, *stacoa*: *coagulase-negative staphylococci*, *strpne*: *S. pneumoniae*, *strepspp*: *streptococci*, *strpyo*: *S. pyogenes*, *entcoc spp*: *enterococci*, *other Gpos*: *other Gram positive pathogens*, *esccol*: *E. coli*, *klespp*: *Klebsiella spp.*, *psesp*: *Pseudomonas spp.*, *entbac spp*: *Enterobacter spp.*, *acispp*: *Acinetobacter spp.*, *salspp*: *Salmonella spp.*, *other Gneg*: *other Gram negative pathogens*.

Laporan tahun 2016 memperlihatkan 700.000 kematian terkait dengan resisten terhadap antimikroba dan dapat meningkat menjadi 10 juta pada tahun 2050, sehingga secara global dari tahun 2015 sampai 2050 berdampak kerugian hingga 100 triliun dollar US.

Para klinisi memerlukan tata cara tepat untuk memberi antimikroba dengan mengetahui patogen yang dihadapi, sehingga pada penyakit akibat virus dapat dihindari penggunaan antibiotik. Alat diagnostik infeksi yang cepat dan tepat menjadi tantangan tersendiri dalam penyediaannya di berbagai layanan kesehatan.

a. Antimikroba

Antimikroba adalah suatu substrat yang bersifat alami atau sintetis yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme seperti bakteri, jamur dan alga. Terdapat 3

prinsip penggunaan antimikroba yaitu sebagai terapi empiris, definitif, dan profilaksis. Penggunaan sebagai terapi empiris bila antimikroba diberikan sebelum ada bukti hasil kultur spesimen tertentu. Penggunaan sebagai terapi definitif bila antimikroba diberikan setelah ada hasil kultur dan diberikan sesuai dengan pola kepekaan bakteri. Penggunaan secara profilaksis dikhususkan untuk mengurangi infeksi paska bedah. Pemberian antimikroba profilaksis hanya dalam waktu singkat yaitu 30-60 menit sebelum tindakan operasi dan pemberian antimikroba ini tidak lebih dari 24 jam.

Pada pasien kritis seperti renjatan sepsis, antimikroba sebagai terapi empiris harus diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan karena hasil kultur baru akan diketahui setelah 72 jam. Prinsip pemilihan antimikroba empiris harus mempertimbangkan beberapa hal seperti fokus infeksi dan organisme tersering yang berkolonisasi di tempat tersebut (misalnya pada infeksi aliran darah akibat pemasangan kateter intravena, infeksi tersering berasal dari kulit yaitu terdapatnya kolonisasi stafilokokus). Selain itu penting untuk mengetahui pola kuman rumah sakit jika dicurigai mengalami infeksi nosokomial dan mengetahui pola resistensi kuman pada masing-masing rumah sakit.

Pemilihan jenis antimikroba empiris sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, jaringan atau organ yang terinfeksi, usia, dan predisposisi penyakit. Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diagnosis sepsis ditegakkan dan dilakukan pemeriksaan kultur darah beserta sensitivitas sebelum pemberian antimikroba. Upaya awal terapi sepsis, yang belum diketahui etiologinya, adalah dengan menggunakan antibiotik tunggal berspektrum luas (peringkat 1D). Bila pemberian antimikroba tidak sesuai, justru akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta lama rawat pasien sepsis.

Prinsip utama terapi empiris adalah:

- 1) Berikan pilihan antibiotik lini pertama secara efektif dan tepat;

- 2) Pemilihan antibiotik empiris, berdasarkan pada pola kepekaan lokal (antibiogram lokal);
- 3) Optimalkan dosis dan rute pemberian antibiotik;
- 4) Berikan antibiotik tunggal, spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin; dan
- 5) Sesuaikan atau hentikan terapi antibiotik sedini mungkin, sesuai hasil biakan bakteri dan/atau perbaikan klinis untuk mengurangi kemungkinan resistensi (de-eskalasi).

Jenis antibiotik empiris sepsis dan dugaan penyebab dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Jenis antibiotik empiris sepsis dan dugaan bakteri penyebab

Kondisi	Jenis Antibiotik i.v
Infeksi komunitas (<i>community acquired infection</i>)	Ampisilin-sulbactam, sefalosporin generasi III (sefotaxim, ceftriaxon)
Infeksi rumah sakit (<i>hospital acquired infection</i>)	Sesuai kasus infeksi RS. Secara umum diberikan <i>extended spectrum penicillin</i> (ampisilin-sulbactam, piperacillin-tazobactam)/cefepime/carbapenem; ditambah gentamisin, siprofloksasin (sesuai kasus)
Infeksi Stafilokokus koagulase negatif terkait kateter vascular sentral	ampisilin-sulbactam/vankomisin
<i>Methicillin-resistance Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Vankomisin
Febrile Netropenia dan Kondisi imunokompromais	Cefotaxime (untuk infeksi komunitas), ceftazidime (untuk infeksi rumah sakit/HAI's), piperacillin-tazobactam, ciprofloxacine, cefepime
Sindrom syok toksik (<i>Toxic shock syndrome</i>)	vankomisin, linezolid

Berbagai jenis antibiotik beserta dosisnya dapat dilihat dalam Tabel 6.

Tabel 6. Dosis Antibiotik

Obat Generik	Rute	Dosis Antibiotik
Aminoglikosid		
Amikasin	IV, IM	15–20 mg/kg/hari dalam 1 dosis
Gentamisin	IV, IM	5–7.5 mg/kg/hari dalam 1 dosis
Karbapenem		
Imipenem/Silastatin	IV, IM	60–100 mg/kg/hari dalam 4 dosis (dosis dewasa perhari 1-4 g)

Obat Generik	Rute	Dosis Antibiotik
Meropenem	IV	60 mg/kg/hari dalam 3 dosis, untuk meningitis bakterial 120 mg/kg/hari dalam 3 dosis) (dosis dewasa perhari 1,5-6 g)
Ertapenem	IV, IM	30 mg/kg/hari dalam 2 dosis (dosis dewasa perhari 1 g)
Sefalosporin		
Sefepim	IV, IM	100–150 mg/kg/hari dalam 2–3 dosis (dosis dewasa perhari 4-6 g)
Sefotaksim	IV, IM	200–225 mg/kg/hari dalam 4 atau 6 dosis, untuk meningitis bakterial dapat mencapai 300mg/kg (dosis dewasa perhari 8-12 g)
Seftazidim	IV, IM	200 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 3 g)
Seftriakson	IV, IM	100 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis, untuk meningitis bakterial dan pneumonia karena pneumokokus dosis diperbesar (dosis dewasa perhari 2-4 g)
Kloramfenikol	IV	75–100 mg/kg/hari dalam 4 dosis (maksimal 2 g)
Kindamisin	PO	30–40 mg/kg/hari dalam 3–4 dosis (dosis dewasa perhari 1.2-1,8 g)
Fluorokuinolon		
Siprofloksasin	PO	30–40 mg/kg/hari dalam 2. Dosis (dosis dewasa perhari 1-1,5 g)
	IV	20–30 mg/kg/hari dalam 2 dosis (maksimal 0,8-1,2 g)
Levofloksasin	IV, PO	16–20 mg/kg/hari in 2 doses (dosis dewasa perhari 500–750 mg)
Makrolid		
Azitromisin	IV	10 mg/kg/hari sehari sekali
Metronidazole		
Metronidazole	PO	30–50 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 0.75-2,25 g)
	IV	22.5–40 mg/kg/hari dalam 3 dosis (dosis dewasa perhari 1.5 g)
Oxazolidinones ⁽¹⁾ _(SEP)		
Linezolid	PO, IV	Anak <12 tahun: 30 mg/kg/hari dalam 3 dosis, Anak ≥12 tahun 1200 mg/hari dalam 2 dosis
Penisilin Spektrum Luas		
Amoksisilin asam klavulanat	PO	Dosis 80-100 mg/kg/hari dalam 3 dosis diberikan dalam melakukan de-eskalasi antibiotik PO untuk infeksi invasif non OMA
Ampisilin	IM, IV	200–400 mg/kg/hari dalam 4 dosis (dosis maksimal perhari 6-12 g)
Ampisilin sulbaktam	IV	200 mg/kg/hari ampisilin dalam 4 dosis (dosis maksimal perhari 8 g)
Piperasilin tazobaktam	IV	Untuk anak ≥ 9 bulan dosis 300 mg/kg/hari komponen piperacillin dalam 3 doses (dosis dewasa perhari 9-16 g)
Penisilin		

Obat Generik	Rute	Dosis Antibiotik
Penisilin G	IM, IV	200 000–300 000 U/kg/hari dalam 4–6 dosis (dosis dewasa perhari 12–24 juta U)
<i>Penisilin resisten</i> <i>Penisilinase</i>		
Oksasilin/Nafsilin	IM, IV	150–200 mg/kg/hari dalam 4–6 dosis (dosis maksimal perhari 6–12 g)
Dikloksasilin	PO	100 mg/kg/hari dalam 4 dosis untuk de-eskalasi infeksi osteoartikular)
Tetrasiklin		
Tygecyclin	IV	1 - 1,2 mg/kg/hari dalam 2 dosis (dosis maksimal 50 mg/dosis)
Vankomisin		
Vankomisin	IV	40–60 mg/kg/hari dalam 3–4 dosis (dosis dewasa perhari 2–4 g); membutuhkan pemeriksaan konsentrasi obat dalam darah

b. Antibiotik Lini Pertama

Pemberian antibiotik lini pertama tergantung penegakkan diagnosis kerja. Apabila fokus infeksi sudah jelas, pemilihan antibiotik mengacu pada panduan tata laksana penyakit infeksi tersebut baik nasional dan/atau internasional, serta antibiogram RS setempat. Pada sepsis yang belum diketahui fokus infeksi dan faktor predisposisinya, diberikan antibiotik empiris spektrum luas (peringkat 1B).

Pemberian antibiotik secara intravena sesegera mungkin, diberikan kurang dari 1 jam setelah diagnosis sepsis dan/atau renjatan sepsis ditegakkan (peringkat 1B). Sebelum pemberian antibiotik dilakukan pemeriksaan kultur darah.

c. Antibiotik Kombinasi

Antibiotik kombinasi tidak diberikan secara rutin pada kasus infeksi berat, termasuk pasien dengan bakteremia atau sepsis tanpa syok (peringkat 2C). Lebih tegas lagi, pemberian antibiotik kombinasi bukanlah tata laksana rutin pada pasien sepsis neutropenia atau bakteremia (peringkat 1B).

Antibiotik kombinasi empiris (setidaknya 2 antibiotik dari golongan yang berbeda) diberikan pada kasus syok septik dengan memperhatikan kemungkinan mikroorganisme penyebab syok septik tersebut (peringkat 2C).

Pilihan kombinasi antibiotik empiris kombinasi adalah sebagai berikut:

- 1) *Extended-spectrum penicillin*^a ± aminoglikosida^b.
- 2) Sefalosporin^c generasi ketiga (nonpseudomonal) ± aminoglikosida^b.
- 3) Ampisilin-sulbaktam menjadi pilihan pertama *extended-spectrum penicillin* dalam terapi sepsis.
- 4) Pilihan: Gentamisin.
- 5) Sefalosporin generasi ketiga seftriakson tidak boleh digunakan ketika dicurigai atau terbukti adanya *Pseudomonas*.

Pemberian antibiotik empiris kombinasi, perlu mempertimbangkan kondisi klinis, usia, kemungkinan etiologi dan fokus infeksi (*site of infection*), bakteri penyebab, pola kuman di rumah sakit, predisposisi pasien, dan efek farmakokinetik dan farmakodinamik obat, yang mengacu pada panduan tata laksana penyakit infeksi tersebut baik nasional dan/atau internasional, serta antibiogram rumah sakit setempat. Pemberian obat golongan karbapenem, vancomisin, linezolid, piperacilintazobaktam, tigesiklin, sefalosporin untuk *pseudomonas* (ceftazidim), sefalosporin generasi keempat, levofloxasin, colistin, dan agen antimikroba lain, akan memerlukan persetujuan tim Pencegahan dan Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) dan/atau penanggung jawab infeksi.

Catatan:

- 1) Pertimbangkan efek samping dan toksisitas antibiotik kombinasi. Selanjutnya dilakukan evaluasi dan keputusan untuk melakukan de-eskalasi.
- 2) Kebutuhan dosis antibiotik dapat disesuaikan untuk sepsis karena farmakodinamik dan farmakokinetik berbagai antimikroba dapat berubah pada pasien kritis sehingga dosis biasa mungkin tidak adekuat.
- 3) Disfungsi organ, terutama ginjal, hemodialisis/hemofiltrasi, dapat memengaruhi distribusi dan klirens antibiotik, sehingga membutuhkan penyesuaian dosis.
- 4) Pada disfungsi ginjal akut, dosis awal merupakan dosis

normal yang berdasarkan berat badan.

- 5) Pada pasien sepsis yang menjalani hemodialisis, pada akhir dialisis diberikan satu dosis antibiotik tambahan.
- 6) Pada disfungsi hati, hindarkan penggunaan obat antibiotik yang bersifat hepatotoksik.

d. Anti Jamur

Faktor risiko pasien mengalami infeksi jamur kandida adalah pasien dengan fungsi sistem imun rendah (*immunocompromised*) seperti neutropenia, kemoterapi, tranplantasi, diabetes melitus, gagal hati kronik dan gagal ginjal kronik), pemakaian kateter invasif dalam jangka waktu lama seperti pada pasien yang memakai kateter dialisis dan kateter vena sentral, pasien yang mendapat terapi parenteral nutrisi total, *necrotizing pancreatitis*, pasien yang menjalani operasi mayor (terutama operasi abdomen), pemakaian antibiotik jangka panjang, perawatan lama di rumah sakit atau PICU, mengalami infeksi jamur dalam perawatan sebelumnya dan kolonisasi multipel.

Pasien dengan predisposisi infeksi jamur sistemik (skor Kandida ≥ 3 dan kadar prokalsitonin $> 1,3$ ng/mL) memerlukan terapi anti jamur. Perhitungan skor Kandidat dapat dilihat pada Tabel 7.

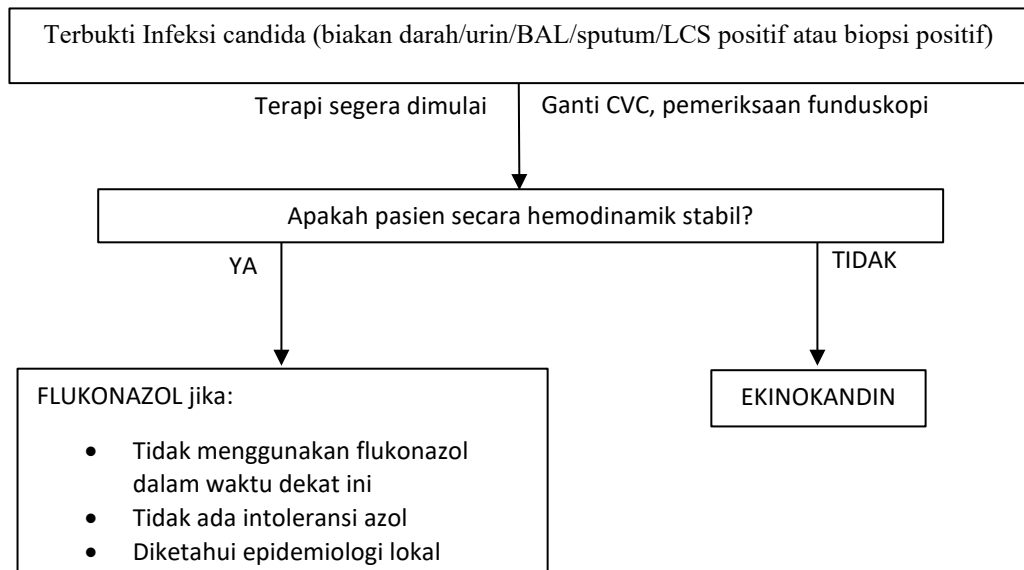
Tabel 7. Skor Kandida

Variabel	Kode	Skor pengali
Kolonisasi spesies Kandida multifokal	0 = tidak ada 1 = ada	1
Pembedahan saat masuk rumah sakit	0 = tidak ada 1 = ada	1
Sepsis berat	0 = tidak ada 1 = ada	2
Nutrisi parenteral total	0 = tidak ada 1 = ada	1

Untuk menegakkan diagnosis infeksi jamur sistemik, digunakan “Candida score” melalui penghitungan sebagai berikut (variabel bernilai 0 bila tidak ada dan 1 bila ada): $1 \times (total\ parenteral\ nutrition) + 1 \times (surgery) + 1 \times (multifocal\ Candida\ colonization) + 2$

× (*severe sepsis*). Sangat tidak mungkin terjadi kandidiasis invasif (*highly improbable*) bila “Candida score” <3.

Penggunaan anti jamur pada sepsis disesuaikan dengan data sensitivitas lokal. Bila tidak ada data, dapat diberikan lini pertama berupa: flukonazol, sedangkan lini kedua adalah mycafungin. Algoritme pemberian anti jamur dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Algoritme pemberian anti jamur

4. Tata Laksana Disfungsi Organ

a. Pernapasan

Tata laksana pernapasan meliputi: pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplemen oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan napas sesuai dengan tata laksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplemen oksigen, awalnya dengan aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus dititrasi sesuai dengan *pulse oximetry* dengan tujuan kebutuhan saturasi oksigen 92-97%. Bila didapatkan tanda-tanda gagal napas perlu dilakukan segera intubasi endotrakeal dan selanjutnya ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif.

1) Ventilasi Non-Invasif (*Non-invasive ventilation*)

- a) Ventilasi tekanan positif non-invasif dapat digunakan sebagai pilihan awal pada pasien sepsis dengan risiko *Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome* (PARDS) atau mengalami imunodefisiensi; dan tidak

direkomendasikan untuk pasien PARDS berat. Kriteria PARDS dapat dilihat pada Tabel 8.

- b) Masker oronasal atau *full facial* merupakan alat yang direkomendasikan, namun harus disertai dengan pengawasan terhadap komplikasi, yaitu: pengelupasan kulit, distensi lambung, barotrauma, atau konjungtivitis.
- c) Gas pada ventilasi non-invasif harus dilembabkan dan dihangatkan (*heated humidification*).
- d) Intubasi harus segera dilakukan bila dalam pemantauan selambatnya 30 menit terjadi perburukan (saturasi oksigen atau peningkatan usaha napas).

Tabel 8. Kriteria *Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome* (PARDS)

Usia	Eksklusi pasien dengan penyakit paru perinatal			
Waktu	Dalam 7 hari sejak onset penyakit			
Penyebab edema	Gagal napas yang bukan disebabkan tidak dapat dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan (<i>fluid overload</i>)			
Radiologis	Infiltrat baru konsisten dengan penyakit parenkim paru akut			
Oksigenasi	Ventilasi mekanis non invasif	Ventilasi mekanis invasif		
	PARDS	Ringan	Sedang	Berat
	Masker <i>full face</i> ventilasi bi-peringkat atau CPAP ≥ 5 cmH ₂ O	$4 \leq \text{OI} \leq 8$	$8 \leq \text{OI} \leq 16$	$\text{OI} \geq 16$
	PF ratio ≤ 300 SF ratio ≤ 264	$5 \leq \text{OSI} \leq 7,5$	$7,5 \leq \text{OI} \leq 12,3$	$\text{OSI} \geq 12,3$
Populasi Khusus				
Penyakit jantung sianotik	Kriteria usia, waktu, penyebab edema, dan radiologis sama seperti di atas, disertai perburukan oksigenasi akut yang tidak dapat dijelaskan oleh penyakit jantung dasar			
Penyakit paru kronis	Kriteria usia, waktu, dan penyebab edema sama seperti diatas, disertai gambaran radiologis konsisten dengan infiltrat baru dan perburukan oksigenasi akut dari nilai sebelumnya, yang sesuai dengan kriteria oksigenasi di atas			
Disfungsi ventrikel kiri	Kriteria usia, waktu, dan penyebab edema, dengan gambaran radiologis konsisten dengan infiltrat baru dan			

	perburukan oksigenasi akut, yang memenuhi kriteria di atas, namun tidak dapat dijelaskan oleh disfungsi ventrikel kiri
--	--

- 2) Ventilasi Mekanik Invasif
- a) Indikasi ventilasi mekanik pada pasien sepsis adalah gagal napas atau disfungsi organ lain (gangguan sirkulasi dan penurunan kesadaran)
 - b) Modus ventilasi mekanik dapat menggunakan *Volume Controlled Ventilation (VCV)*, *Pressure-Controlled Ventilation (PCV)*, atau *pressure-controlled* dengan *volume target*.
 - c) Tidal volume tidak melebihi 10 ml/kg berat badan ideal (peringkat 2C). Berat badan ideal adalah berat badan sesuai tinggi badan pasien.
 - d) Direkomendasikan menggunakan PEEP tinggi dan dititrasi sesuai dengan kondisi pasien (peringkat 2B).
 - e) Target oksigenasi 92-97% pada PEEP optimal <10 cmH₂O, atau 88-92% pada PEEP optimal ≥10 cmH₂O.
 - f) Penggunaan B₂ agonis hanya diperuntukkan pada pasien ARDS yang mengalami bronkospasme. (peringkat 1B).
 - g) Posisi prone dapat dipertimbangkan pada anak dengan sepsis dan PARDS berat (peringkat 2B).
- b. Resusitasi Cairan dan Tata Laksana Hemodinamik
- Resusitasi dini dan akdekuat berkorelasi dengan mortalitas (peringkat 1C)
- Tata laksana hemodinamik meliputi: akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek respons hemodinamik dan menghindari kelebihan cairan.
- Akses vaskular harus segera dipasang dalam waktu singkat melalui akses vena perifer atau intraosseus. Jenis cairan yang lebih dianjurkan pada resusitasi awal adalah cairan *balanced/buffered* kristaloid dibandingkan albumin atau cairan normal saline. Hindari penggunaan cairan *Hydroxyethyl Starch (HES)* dan

gelatin. Cairan diberikan sebanyak 10-20 ml/kg bolus dalam waktu 5–10 menit (peringkat 1C) dan dapat diulang sampai 40 ml/kg dalam 1 jam bila tidak terdapat ruang perawatan intensif atau sampai 40-60 ml/kg dalam 1 jam bila terdapat ruang perawatan intensif dengan tetap menilai respons hemodinamik (*best practice statement*).

Penilaian hemodinamik terhadap respons pemberian cairan (*fluid-responsiveness*), menggunakan:

- 1) *Fluid challenge*;
- 2) *Passive leg raising* (kenaikan *cardiac index* $\geq 10\%$);
- 3) *Ultrasonografi*;
 - a) Pengukuran diameter vena cava inferior; dan
 - b) *Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM)*:
Stroke Volume Variation (SVV) $\geq 30\%$.
- 4) *Arterial Waveform: Systolic Pressure Variation (SVV)* atau *Pulse Pressure Variation (PPV)* $\geq 13\%$; dan
- 5) *Pulse Contour Analysis: Stroke Volume Variation (SVV)* $\geq 13\%$.

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi tercapai (Tabel 9) atau bila terjadi refrakter cairan (Tabel 10). Bila tidak tersedia alat pemantauan hemodinamik canggih, resusitasi cairan dihentikan bila telah didapatkan tanda-tanda kelebihan cairan (takipnea, ronki, irama Gallop, atau hepatomegali). Namun perlu diingat bahwa gejala ini merupakan tanda lambat refrakter cairan.

Tabel 9. Target resusitasi

No.	Jenis Parameter	Target	Rekomendasi
1	Klinis	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Frekuensi denyut jantung atau nadi sesuai usia</u> • <u>Kualitas nadi sentral dan perifer sama</u> • <u>Akral hangat. CRT <2 detik</u> • <u>Diuresis >1 ml/kg/jam</u> • <u>Kesadaran membaik</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Peringkat 1C</u>
2	Hemodinamik	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tekanan sistolik >P5 sesuai usia</u> • <u>Inotropy index >1,44 W/m² *</u> • <u>Stroke volume index (SVI): 40-60 ml/m²*</u> • <u>Cardiac index (CI): 3,3 – 6,0 L/m²/mnt*</u> • <u>Systemic vascular resistance index (SVRI): 800 - 1600 d.s/cm⁵/m²*</u> • <u>Superior vena cava oxygen saturation (Scvo₂) ≥ 70%*</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Peringkat 1C</u>

Jika terdapat fasilitas monitoring hemodinamik noninvasif/invasif yang memadai (peralatan dan operator)

Tabel 10. Parameter refrakter cairan

No.	Parameter	<u>Kriteria Refrakter Cairan</u>
1	<i>Passive leg raising (PLR)</i>	<u>Kenaikan cardiac index <10%</u>
2	Diameter vena cava inferior	<u>Collapsibility index (napas spontan) <50%</u> <u>Distensibility index (ventilator) <18%</u>
3	<i>Stroke volume variation (SVV)</i>	USCOM: <30% Pulse contour analysis: <13%
4	<i>Systolic pressure variation (SPV) atau Pulse pressure variation (PPV)</i>	<13%

Sepsis yang tidak respons dengan cairan ditata laksana sebagai renjatan sepsis atau septik syok. Renjatan sepsis adalah sepsis yang membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan

tekanan darah sistolik lebih dari persentil 5 sesuai usia dan perfusi normal. (peringkat 1B).

Panduan penggunaan obat vasoaktif tergantung pada tipe renjatan atau syok (Tabel 11). Syok dingin adalah syok yang ditandai ekstremitas dingin akibat vasokonstriksi perifer, sedangkan syok hangat adalah syok yang ditandai ekstremitas hangat akibat vasodilatasi perifer.

Tabel 11. Profil hemodinamik dan pilihan obat vasoaktif pada syok anak

No.	Jenis Syok	Profil Hemodinamik	Karakteristik	Pilihan Obat Vasoaktif*
1	Syok dingin dengan normotensi	<i>Low output, high resistance</i> + Normotensi	<ul style="list-style-type: none"> • Akral dingin • Waktu pengisian kapiler >2 detik • Nadi perifer lebih lemah dibandingkan sentral • Indeks inotropi <1,44 W/m² • <i>Stroke Volume Index (SVI)</i> <40 ml/m² • <i>Cardiac index (CI)</i> <3,3 ml/m²/mnt • <i>Systemic Vascular Resistance Index (SVRI)</i> >1600 d.s/cm⁵/m² 	<p>Inotropik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epinefrin 0,05-0,3 mcg/kg/mnt • Dopamin 5-10 mcg/kg/mnt • Dobutamin 5-20 mcg/kg/mnt <p>Inodilator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milrinon <i>loading dose</i> 75 mcg/kg dalam 15 menit, <i>maintenance</i> 0,5-0,75 mcg/kg/mnt
2	Syok dingin dengan hipotensi	<i>Low output, high resistance</i> + Hipotensi	<ul style="list-style-type: none"> • Akral dingin • Waktu pengisian 	Inotropik

No.	Jenis Syok	Profil Hemodinamik	Karakteristik	Pilihan Obat Vasoaktif*
			<ul style="list-style-type: none"> • kapiler >2 detik • Nadi perifer lebih lemah dibandingkan sentral • Indeks inotropi <1,44 W/m² • <i>Stroke Volume Index (SVI) <40 ml/m²</i> • <i>Cardiac Index (CI) <3,3 ml/m²/mnt</i> • <i>Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) >1600 d.s/cm⁵/m²</i> • Tekanan sistolik <P₅ 	<ul style="list-style-type: none"> • Epinefrin 0,05-0,3 mcg/kg/mnt • Dopamin 5-10 mcg/kg/mnt • Dobutamin 5-20 mcg/kg/mnt
		<i>Low output, low resistance</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Akral dingin • Waktu pengisian kapiler >2 detik • Nadi perifer lebih lemah dibandingkan sentral • Indeks inotropi <1,44 W/m² • <i>Stroke Volume Index (SVI) <40 ml/m²</i> 	<p>Inotropik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epinefrin 0,05-0,3 mcg/kg/mnt • Dopamin 5-10 mcg/kg/mnt • Dobutamin 5-20 mcg/kg/mnt <p>Vasopressor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norepinefrin 0,05-1 mcg/kg/mnt

No.	Jenis Syok	Profil Hemodinamik	Karakteristik	Pilihan Obat Vasoaktif*
			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cardiac Index</i> (CI) <3,3 ml/m²/mnt • <i>Systemic Vascular Resistance Index</i> (SVRI) <800 d.s/cm⁵/m² • Tekanan sistolik <P₅ 	
3	Syok hangat	<i>High output, low resistance</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Akral hangat • Waktu pengisian kapiler >2 detik • Nadi perifer kuat (<i>pulsus celer</i>) • Indeks inotropi >1,44 W/m² • <i>Stroke Volume Index</i> (SVI) >60 ml/m² • <i>Cardiac Index</i> (CI) >6,0 ml/m²/mnt • <i>Systemic Vascular Resistance Index</i> (SVRI) <800 d.s/cm⁵/m² • Tekanan sistolik <P₅ 	Vasopressor <ul style="list-style-type: none"> • Norepinefrin 0,05-1 mcg/kg/mnt • Epinefrin 0,3-1 mcg/kg/mnt • Dopamin 10-20 mcg/kg/mnt

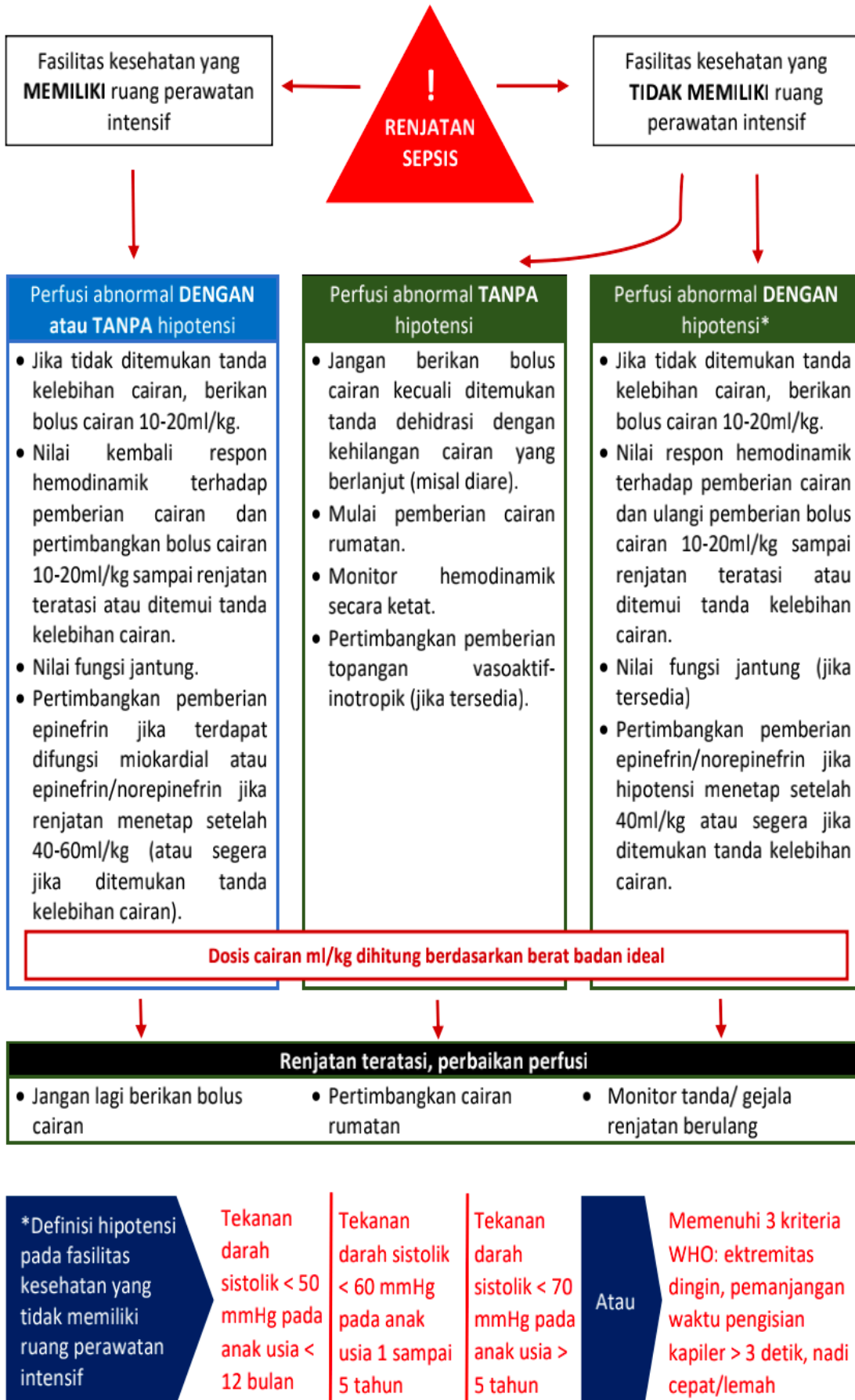
Bila pasien mengalami refrakter cairan, perlu diberikan obat-obatan vasoaktif sesuai dengan profil hemodinamik. Norepinefrin atau epinefrin merupakan vasoaktif pilihan utama sepsis pada

anak (peringkat 1B). Dosis obat vasoaktif disesuaikan dengan kondisi fisiologi pasien berdasarkan hasil penilaian dengan menggunakan alat monitoring hemodinamik yang tersedia. Alur tata laksana renjatan sepsis pada anak dapat dilihat pada Gambar 4.

Apabila pemberian cairan dan vasoaktif tidak dapat mempertahankan tekanan sistolik dan perfusi sebagaimana yang diharapkan, maka dilakukan pemeriksaan hemodinamik lanjut untuk mengetahui penyebab gangguan hemodinamik (*best practice treatment*). Pemberian obat-obatan vasoaktif memerlukan akses vena sentral namun apabila tidak tersedia maka dapat diberikan melalui akses intraosseous atau dengan akses perifer (dengan pengenceran). Pemasangan akses vena sentral pada anak dapat dilakukan di vena jugularis interna, vena subklavia, atau vena femoralis.

Tahap lanjut dari resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan saat awal adalah menggunakan formula Holliday-Segar (Tabel 12.) dikurangi volume cairan resusitasi yang sudah diberikan. Pencatatan jumlah cairan yang masuk dan keluar dilakukan setiap 4-6 jam dengan tujuan mencegah terjadinya kondisi hipovolemia atau hipervolemia (*fluid overload*) >15%.

ALGORITMA TATA LAKSANA CAIRAN DAN VASOAKTIF-INOTROPIK PADA ANAK



Gambar 4. Alur tata laksana syok sepsis pada anak

Tabel 12. Kebutuhan cairan Holliday-Segar

	Metode Holliday-Segar
10 kg pertama	100 ml/kg/hari
10 kg kedua	50 ml/kg/hari
Setiap kg selanjutnya	20 ml/kg/hari

c. Transfusi Darah

1) Transfusi *Packed Red Cell*

Transfusi *Packed Red Cell* (PRC) diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior (ScvO₂) <70% atau Hb <7 g/dL. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil dan ScvO₂ <70%, disarankan tercapai kadar hemoglobin >10 g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb <7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi (peringkat 1B).

2) Transfusi Konsentrat Trombosit

Transfusi trombosit diberikan pada pasien sepsis sebagai profilaksis atau terapi, dengan kriteria sebagai berikut (peringkat 2D):

a) Profilaksis diberikan pada kadar trombosit <20.000 /mm³ dengan risiko bermakna perdarahan aktif. Bila pasien akan menjalani pembedahan atau prosedur invasif, kadar trombosit dianjurkan >50.000/mm³.

b) Terapi diberikan pada kadar trombosit <100.000/mm³ dengan perdarahan aktif.

3) Transfusi Plasma

Studi yang menyatakan pemberian transfusi plasma beku segar (*Fresh Frozen Plasma*, FFP) pada pasien sepsis untuk mengoreksi gangguan koagulasi (peningkatan *protrombin time* atau INR) sangat terbatas. Tidak ada studi yang membuktikan pemberian FFP dapat mengurangi risiko perdarahan meski pasien memiliki nilai INR yang sangat tinggi. *Surviving sepsis guidelines* merekomendasikan pemberian FFP pada pasien sepsis dengan peningkatan nilai PT, PTT dan/atau INR, atau pasien yang mengalami perdarahan aktif atau direncanakan operasi atau prosedur invasif lain (peringkat 2D).

d. Kortikosteroid

Pada tahun 2013, Menon dkk mengemukakan bahwa pemberian steroid tidak menurunkan mortalitas pasien sepsis dibandingkan bila pasien tidak diberikan steroid. Suatu studi kohort di Afrika tidak mengemukakan luaran yang lebih baik pada pasien sepsis yang mendapatkan deksametason sebelum pemberian antibiotik dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan deksametason sebelumnya.

Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2020 merekomendasikan penggunaan hidrokortison iv untuk tata laksana anak dengan renjatan sepsis yang dicurigai mengalami insufisiensi adrenal (misal pada pasien dengan hipoglikemia, hiponatremia, dan/atau hiperkalemia) atau terbukti insufisiensi adrenal (peringkat 1A). Gejala ini terjadi pada insufisiensi adrenal absolut, misalnya pada hiperplasia adrenal kongenital. Pada resusitasi dapat terjadi insufisiensi adrenal relatif yang tidak disertai gejala ini. Kecurigaan insufisiensi adrenal harus muncul pada anak yang mengkonsumsi steroid jangka panjang sebelumnya. Pemberian kortikosteroid yang direkomendasikan berupa hidrokortison suksinat intravena dengan dosis 50 mg/m²/hari diindikasikan pada pasien dengan insufisiensi adrenal primer atau sekunder. Pemberian obat-obat yang berpengaruh pada hemodinamik dapat mengakibatkan respons terhadap katekolamin tidak adekuat.

e. Kontrol Glikemik

Target gula darah 140-180 mg/dL. Bila gula darah >180 mg/dL, lakukan pemeriksaan ulang gula darah 1 jam kemudian. Bila dalam 2 kali pemeriksaan gula darah tetap > 180 mg/dL diberikan insulin (peringkat 1A). Pada pemakaian insulin, direkomendasikan untuk memeriksa gula darah tiap 1-2 jam sampai nilai gula darah sesuai target yaitu 140 mg/dL guna menghindari hipoglikemia. Pemeriksaan gula darah dilakukan dari sampel darah arteri, tidak direkomendasikan untuk memeriksa gula dari sampel darah kapiler (*best practice statement*).

5. Nutrisi

Nutrisi diberikan setelah respirasi dan hemodinamik stabil, diutamakan secara enteral (peringkat 1B). Kebutuhan kalori dicapai secara bertahap dalam beberapa hari perawatan. Kebutuhan kalori dihitung menggunakan rumus *Schofield* tanpa faktor koreksi (peringkat 2B) atau dengan kalorimetri indirek bila memungkinkan. Direkomendasikan untuk memulai pemberian nutrisi enteral segera bila hemodinamik stabil dan tidak terdapat kontraindikasi. Pemberian nutrisi enteral diberikan secara bertahap (*stepwise approach*) sesuai dengan kemampuan pasien sampai memenuhi target kebutuhan nutrisi (peringkat 2B). Pada pasien renjatan sepsis atau sepsis disertai disfungsi organ dapat diberikan nutrisi enteral. Bila dalam 7 hari kebutuhan nutrisi tidak tercapai dapat diberikan nutrisi parenteral (peringkat 1A).

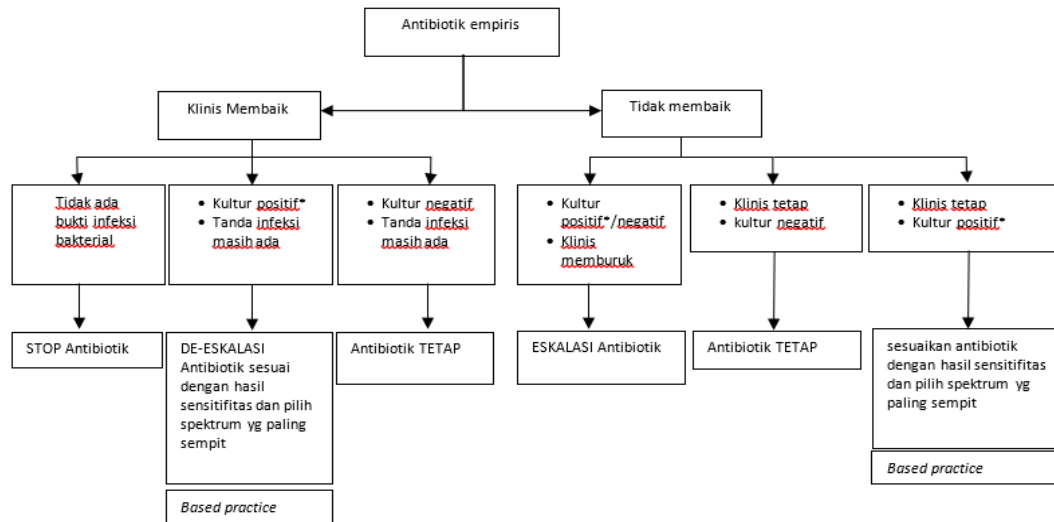
6. Menghilangkan Sumber Infeksi

Melakukan debridemen, mengeluarkan abses dan pus, melepaskan alat dan kateter yang berada dalam tubuh merupakan bagian eradikasi sumber infeksi. Idealnya dalam 6-12 jam setelah diagnosis ditegakkan.

G. Tindak Lanjut

1. Evaluasi Penggunaan Antibiotik dan Antijamur

Pemberian antibiotik dan anti jamur dievaluasi berkala secara klinis dan laboratoris (leukosit, granula toksik, *Dohle body*, vakuola sitoplasma, rasio netrofil:limfosit, perubahan kadar CRP, dan prokalsitonin). Prinsip penggunaan antibiotik dan anti jamur empiris adalah melakukan de-eskalasi apabila etiologi sepsis telah diketahui dan terdapat perbaikan klinis. Cara de-eskalasi antibiotik dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Algoritme de-eskalasi dan eskalasi antibiotik berdasarkan respons pasien

Penilaian pemberian antibiotik dilakukan setiap hari, sehingga dapat memberikan keputusan untuk melakukan de-eskalasi antibiotik pada sepsis dan syok septik (*best practice statement*). Penggunaan antibiotik untuk sepsis dan septik syok dalam 7-10 hari pada umumnya adekuat dalam mengontrol infeksi (peringkat 2C). Pemeriksaan kadar prokalsitonin diharapkan dapat membantu untuk memperpendek durasi pemberian antibiotik pada sepsis (peringkat 2C). Pemeriksaan kultur darah dilakukan sebelum pemberian antibiotik dan hasilnya dapat diterima klinisi pada hari ke-2 atau ke-3, sedangkan hasil sensitifitas digunakan untuk penyesuaian antibiotik yang diberikan.

Penilaian pemberian antibiotik dilakukan setiap hari, sehingga dapat memberikan keputusan untuk melakukan de-eskalasi antibiotik pada sepsis dan syok septik (*best practice statement*). Penggunaan antibiotik untuk sepsis dan septik syok dalam 7-10 hari pada umumnya adekuat dalam mengontrol infeksi (peringkat 2C). Pada pasien dengan perbaikan klinis dan laboratoris, dapat segera dilakukan de-eskalasi antimikroba. Berbagai cara pemeriksaan laboratorium, salah satunya pemeriksaan kadar procalcitonin, dapat membantu untuk memperpendek durasi pemberian antibiotik pada sepsis (peringkat 2C). Pemberian antibiotik spektrum luas jangka panjang pada pasien yang sebenarnya sudah dapat dilakukan de-eskalasi atau bahkan penghentian antibiotik akan meningkatkan lama perawatan serta

menempatkan pasien dalam risiko terkena infeksi rumah sakit (nosokomial).

2. Evaluasi Disfungsi Organ dan Prognosis

Disfungsi organ yang mengancam kehidupan ditetapkan dengan menggunakan skor PELOD-2 dengan titik potong ≥ 10 .

BAB IV
KESIMPULAN

Pada saat ini definisi sepsis mengalami perubahan dengan lebih mengerucut sebagai suatu disfungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi sistem imun yang dipicu oleh infeksi.

Penggunaan skor PELOD-2 digunakan untuk membantu menilai adanya suatu disfungsi organ. Tatalaksana sepsis membutuhkan suatu *bundle* yang digunakan secara simultan dan disiplin untuk menekan angka mortalitas. Pemberian cairan, antimikroba, obat-obatan vasopresor, terapi oksigen, serta monitoring hemodinamik menjadi suatu kesatuan yang tidak dapat dilepaskan.

Kehati-hatian terhadap penggunaan antimikroba menjadi perhatian pada era *Antimicrobial Resistance*. Kemampuan penegakkan diagnosis, pemberian terapi yang sesuai, dan penghentian antibiotik segera setelah pasien tidak memerlukannya, merupakan suatu cara untuk mencegah resistensi antimikroba.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140: 1223-1231. 2011/08/20. DOI: 10.1378/chest.11-0352.
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 775-787. 2016/02/24. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
3. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, et al. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45: 129-138. 2017/07/29. DOI: 10.5152/TJAR.2017.93753.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310. 2001/07/11.
5. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695-701. 2002/11/16. DOI: 10.1164/rccm.200207-682OC.
6. Watson RS and Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S3-5. 2005/04/29. DOI: 10.1097/01.PCC.0000161289.22464.C3.
7. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, et al. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics* 2010; 125: 1031-1041. 2010/04/28. DOI: 10.1542/peds.2009-3301.
8. Deutschman CS and Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014; 40: 463-475. 2014/04/22. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.
9. Jui J. *Septic shock*. New York: McGraw-Hill, 2011, p.1003-1014.
10. Yuniar I. Epidemiology of Pediatric Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit FKUI-RSCM. *Pertemuan Ilmiah Tahunan IV*. Medan: IDAI, 2010.
11. Patriawati KA, Nurnaningsih and Suryantoro P. Serial blood lactate levels as a prognostic factor for sepsis mortality. *Paediatrica Indonesiana* 2014; 54: 6. Original Article May 2014.
12. Saputra D RA, Tatura S, Manoppo J, Lolombulan J. 2016. *Paediatr Indones*; 56: 215-220.

13. Saraswati DD PA, Djer MM, Supriyatno, Sjarif DR, Kurniati N. Faktor resiko yang berperan pada mortalitas sepsis. *Sari Pediatri* 2014; 15: 281-288.
14. Devina T LM, Mutiara E, Yanni GN, Saragih RA, Trisnawati Y, et al. Red cell distribution width and mortality in pediatric sepsis. *Paediatr Indones* 2016; 56: 320-324.
15. Zhao H HS, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Crit Care Med* 2012; 40: 1700-1706.
16. Shanley TP HC, Wong HR. *Sepsis*. Third ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006, p.1474-1493.
17. Thomas NL TR, Hall MW. *Bacterial sepsis and mechanisms of microbial pathogenesis*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p.1300-1327.
18. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8. 2005/01/08. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
19. Suari NM PA, Latief A. University of Indonesia, Jakarta, 2017.
20. Letourtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41: 1761-1773. 2013/05/21. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd.
21. Watson RS L-ZW, Lidicker J, et al. The increasing burden of severe sepsis in U.S. children. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl): A8.
22. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-1316. 2014/03/19. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
23. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 919-924. 2012/10/30. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70239-6.
24. Jaramillo-Bustamante JC, Marin-Agudelo A, Fernandez-Laverde M, et al. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian

- multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 501-508. 2012/03/31. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31823c980f.
25. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 2015; 19: 325. 2015/09/17. DOI: 10.1186/s13054-015-1055-x.
 26. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, et al. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 727-734. 2016/07/01. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000847.
 27. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381: 774-775. 2013/03/12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
 28. Plunkett A and Tong J. Sepsis in children. *BMJ* 2015; 350: h3017. 2015/06/11. DOI: 10.1136/bmj.h3017.
 29. Mayr FB, Yende S and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5: 4-11. 2013/12/18. DOI: 10.4161/viru.27372.
 30. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, et al. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 59-103. 2015/11/26. DOI: 10.1128/CMR.00053-14.
 31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810. 2016/02/24. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
 32. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762-774. 2016/02/24. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
 33. Levy MM, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
 34. Chan T and Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; 11: 487-496. 2011/06/29. DOI: 10.1586/ERM.11.26.
 35. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010; 14: R192. 2010/11/03. DOI: 10.1186/cc9309.

36. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD, et al. Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr* 2014; 2: 56. 2014/07/02. DOI: 10.3389/fped.2014.00056.
37. Levy MM, Evans LE and Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018; 46: 997-1000. 2018/05/17. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003119.
38. Ho KM, Harding R and Chamberlain J. The impact of arterial oxygen tension on venous oxygen saturation in circulatory failure. *Shock* 2008; 29: 3-6. 2007/08/02. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318067dec1.
39. Malbrain ML, De laet I and Cheatham M. Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)--the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg* 2007; 62 Suppl 1: 44-59. 2007/05/02.
40. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33: 951-962. 2007/03/23. DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4.
41. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1324-1329. 2010/07/14. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.107.
42. Dellinger, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2012; 41: 580-637.
43. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, et al. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 286-291. 2003/02/21. DOI: 10.1007/s00134-002-1585-y.
44. Dugas MA, Proulx F, de Jaeger A, et al. Markers of tissue hypoperfusion in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 75-83. 2000/02/09.
45. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, et al. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Academic Emerg Med* 2012; 19: 1276-1280.
46. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, et al. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1818-1823. 2013/07/03. DOI: 10.1007/s00134-013-2959-z.

47. Jat KR, Jhamb U and Gupta VK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15: 102-107. 2011/08/05. DOI: 10.4103/0972-5229.83017.
48. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 884-890. 2017/07/21. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001259.
49. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42: 2409-2417. 2014/08/26. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000509.
50. Burnett-Boothroyd. *Antimicrobial treatments of textile for hygiene and infection control applications: an industrial perspective*. Woodhead Publishing, 2011.
51. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers W, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706-1715. 2004/07/01. DOI: 10.1086/421095.
52. Leekha S, Terrell CL and Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 156-167. 2011/02/02. DOI: 10.4065/mcp.2010.0639.
53. Thompson RL and Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 995-1006. 1998/10/27. DOI: 10.4065/73.10.995.
54. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-177. 2006/12/19. DOI: 10.1086/510393.
55. Simmons ML, Durham SH and Carter CW. Pharmacological management of pediatric patients with sepsis. *AACN Adv Crit Care* 2012; 23: 437-448; quiz 449-450. 2012/10/26. DOI: 10.1097/NCI.0b013e31826ddccd.
56. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-155. 2000/07/14.
57. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474. 1999/02/23.

58. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758. 1994/12/01.
59. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-186. 2001/06/22. DOI: 10.1086/321811.
60. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 428-439. 2015/02/04. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000350.
61. Essouri S, Carroll C and Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Noninvasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: S102-110. 2015/06/03. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000437.
62. Rimensberger PC, Cheifetz IM and Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: S51-60. 2015/06/03. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000433.
63. Paul R, Melendez E, Wathen B, et al. A Quality Improvement Collaborative for Pediatric Sepsis: Lessons Learned. *Pediatr Qual Saf* 2018; 3: e051. 2018/09/20. DOI: 10.1097/pq9.0000000000000051.
64. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, Nadel S, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020; 46(Suppl 1): 510-67.
65. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, FEAST Trial Group, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483-95.
66. van Paridon BM, Sheppard C, Garcia GG, et al. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit Care* 2015; 19: 293.
67. Weiss SL, Keele L, Balamuth F, et al. Crystalloid fluid choice and clinical outcomes in pediatric sepsis: a matched retrospective cohort study. *J Pediatr* 2017; 182(304-310): e10.

68. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, et al. Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis. *Crit Care Med* 2017; 45: 1177–83.
69. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al, 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/042 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124–34.
70. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, et al. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2005; 42: 223–31.
71. Stoner MJ, Goodman DG, Cohen DM, et al. Rapid fluid resuscitation in pediatrics: testing the American College of Critical Care Medicine guideline. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 601-607. 2007/09/04. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.482.
72. Lukito V, Djer MM, Pudjiadi AH, et al. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e155-160. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182388ab3.
73. Mandeville JC and Colebourn CL. Can transthoracic echocardiography be used to predict fluid responsiveness in the critically ill patient? A systematic review. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 513480. 2012/03/09. DOI: 10.1155/2012/513480.
74. PE M. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Transfusion alter transfusion med* 2010; 11: 102-112.
75. Saxena R, Durward A, Steeley S, et al. Predicting fluid responsiveness in 100 critically ill children: the effect of baseline contractility. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2161-2169. 2015/09/30. DOI: 10.1007/s00134-015-4075-8.
76. Carcillo JA, Han K, Lin J, et al. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2007; 8: 165-175. DOI: 10.1016/j.cpem.2007.07.002.
77. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
78. Oliveira CF, Nogueira de Sa FR, Oliveira DS, et al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive

- care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 810-815. 2008/12/04. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31818e9f3a.
79. Assadi F. Passive Leg Raising: Simple and Reliable Technique to Prevent Fluid Overload in Critically ill Patients. *Int J Prev Med* 2017; 8: 48. 2017/08/02. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_11_17.
80. Marik PE, Monnet X and Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 1. 2011/09/13. DOI: 10.1186/2110-5820-1-1.
81. Hartawan IN PA, Latief A, Dewi R, Yuniar I. Validitas stroke volume variation dengan ultrasonic cardiac output monitoring (USCOM) untuk menilai fluid responsiveness. *Sari Pediatri* 2016; 17: 367-372.
82. Ilyas A, Ishtiaq W, Assad S, et al. Correlation of IVC Diameter and Collapsibility Index With Central Venous Pressure in the Assessment of Intravascular Volume in Critically Ill Patients. *Cureus* 2017; 9: e1025. 2017/03/30. DOI: 10.7759/cureus.1025.
83. Gotts JE and Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016; 353: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
84. Brierley J and Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* 2008; 122: 752-759. DOI: 10.1542/peds.2007-1979.
85. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102: 19.
86. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1602-1609. DOI: 10.1007/s00134-013-3003-z.
87. Ceneviva G PA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998; 102.
88. Haas NA. Clinical review: vascular access for fluid infusion in children. *Crit Care* 2004; 8: 478-484. DOI: 10.1186/cc2880.
89. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45: 1061-1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425.
90. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 253-258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3.

91. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259-265. 2010/10/27. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.
92. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, et al. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 213-217. DOI: 10.1177/0885066613478899.
93. Sinitsky L, Walls D, Nadel S, et al. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 205-209. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318.
94. Tyrrell CT and Bateman ST. Critically ill children: to transfuse or not to transfuse packed red blood cells, that is the question. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 204-209. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318219291c.
95. Curley GF, Shehata N, Mazer CD, et al. Transfusion triggers for guiding RBC transfusion for cardiovascular surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med* 2014; 42: 2611-2624. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000548.
96. Plevin R and Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg Acute Care Open* 2017; 2: e000088. 2018/05/17. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000088.
97. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/or vasoactive infusion-dependent shock. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 462-466. 2013/05/01. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a7287.
98. Slusher T, Gbadero D, Howard C, et al. Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 579-583. 1996/07/01.
99. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care* 2017; 5: 47. 2017/07/22. DOI: 10.1186/s40560-017-0240-1.
100. 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: 304-377. 2017/01/20. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
101. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin* 2011; 27: 149-162. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.09.009.102. Yuniar I, Karyanti MR, Kurniati N, dkk. Predictors of mortality in critically ill sepsis children in 5 years:

Indonesia experience. Disampaikan pada 10th congress of the world federation of pediatric intensive dan critical care societies 1-4 Desember 2020.

103. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis Shock and Septic-associated organ dysfunction in Children: 2020. *Intensive Care Med* 2020; 46: 10-67. 2020/02/07. DOI: 10.1007/s00134-019-0587-6.