

EARLY GOAL DIRECTED THERAPY PADA SYOK SEPTIK

Ayu Widyanti , Budi Hartawan, IB Suparyatha

*Bag/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar***ABSTRAK**

Sepsis merupakan penyebab kematian terbanyak pada anak dengan sakit kritis. Dengan menggunakan kriteria WHO untuk sepsis berat yaitu sepsis dengan asidosis, hipotensi ataupun keduanya, maka pada tahun 1995 terdapat lebih dari 42.000 kasus sepsis berat pada anak di Amerika Serikat dengan angka kematian 10,3%. Untuk mengurangi angka kematian tersebut, dibuatlah suatu pedoman penatalaksanaan syok septik berbasis bukti yaitu *early goal directed therapy* (EGDT). *Early goal directed therapy* adalah suatu strategi komprehensif untuk mengevaluasi pasien syok septik terdiri dari beberapa tugas yang harus dimulai sejak awal dengan cepat, dan harus lengkap dalam 6 jam pertama setelah timbulnya sepsis berat ataupun syok septik. *Early goal directed therapy* terdiri dari resusitasi cairan, pemberian antibiotika, pemberian *vasopressor*, mengukur saturasi oksigen vena sentral, transfusi PRC, pemberian inotropik, dan ventilasi mekanik yang dapat dilakukan sejak awal sepsis ditemukan dan sebelum pasien masuk ruang terapi intensif, karena jika resusitasi tertunda sampai terjadi disfungsi organ, maka segala hal yang dilakukan untuk meningkatkan kadar oksigen sel akan menjadi tidak ada gunanya. [MEDICINA. 2012;43:108-13].

Kata kunci : *early goal directed therapy, syok septik, disfungsi organ*

EARLY GOAL DIRECTED THERAPY AT SEPTIC SYOK

Ayu Widyanti , Budi Hartawan, IB Suparyatha

*Department of Child Health, Medical School, Udayana University/Sanglah Hospital, Denpasar***ABSTRACT**

Sepsis is the most common cause of death in children with critically ill. Using WHO criteria (severe sepsis defined as sepsis with acidosis, hypotension or both), it was determined that in 1995 there were more than 42.000 cases of severe sepsis in children in the United States with mortality rate was 10.3%. To answer that finding, evidence based protocol was made, it called early goal directed therapy (EGDT). EGDT is a comprehensive strategy to evaluate patient with septic shock include, challenge of fluid, antibiotic, vasopressor, measurement of central vein oxygen saturation, PRC transfusion, administering inotropic and mechanic ventilation. All of these must be done in the first 6 hours since sepsis or septic shock was found, because if there is a delay of resuscitation, anything we do to increase oxygenation level of the cell will be useless. [MEDICINA. 2012;43:108-13].

Keywords : *early goal directed therapy, septic shock, organ dysfunction*

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan penyebab kematian terbanyak pada anak dengan sakit kritis.¹ Dengan menggunakan kriteria WHO untuk sepsis berat yaitu sepsis dengan asidosis, hipotensi ataupun keduanya, maka pada tahun 1995 terdapat lebih dari 42.000 kasus sepsis berat pada anak di Amerika Serikat dengan angka kematian 10,3%.^{1,2} Penelitian yang dilakukan oleh Wiradharma dkk,³ di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSUP Sanglah sendiri terdapat 178 kasus syok, dimana 6,7% - nya adalah syok septik, dengan angka kematian 66%. Untuk mengurangi angka

kematian tersebut, maka dibuatlah suatu pedoman penatalaksanaan syok septik berbasis bukti yaitu *early goal directed therapy* (EGDT) yang dapat dilakukan sejak awal sepsis ditemukan dan sebelum pasien masuk ruang terapi intensif, karena jika resusitasi tertunda sampai terjadi disfungsi organ, maka segala hal yang dilakukan untuk meningkatkan kadar oksigen sel akan menjadi tidak ada gunanya.⁴ *Early goal directed therapy* (EGDT) adalah suatu strategi komprehensif manajemen pasien syok septik terdiri dari beberapa tahapan yang harus dimulai sejak awal dengan cepat, dan harus lengkap dalam 6 jam pertama setelah timbulnya sepsis berat ataupun syok

septik.⁴

PERANAN DAN PROTOKOL EGDT

Early goal directed therapy pertama kali diperkenalkan oleh River dkk⁵ yang melakukan suatu penelitian randomisasi terkontrol dan tersamar yang menunjukkan bahwa dengan menangani sepsis berat dan syok septik secara agresif, cepat dan terarah di ruang gawat darurat akan menghasilkan luaran yang lebih baik. *Early goal directed therapy* diterapkan pada pasien sepsis berat dengan disfungsi kardiovaskuler (syok septik) yang refrakter terhadap pemberian

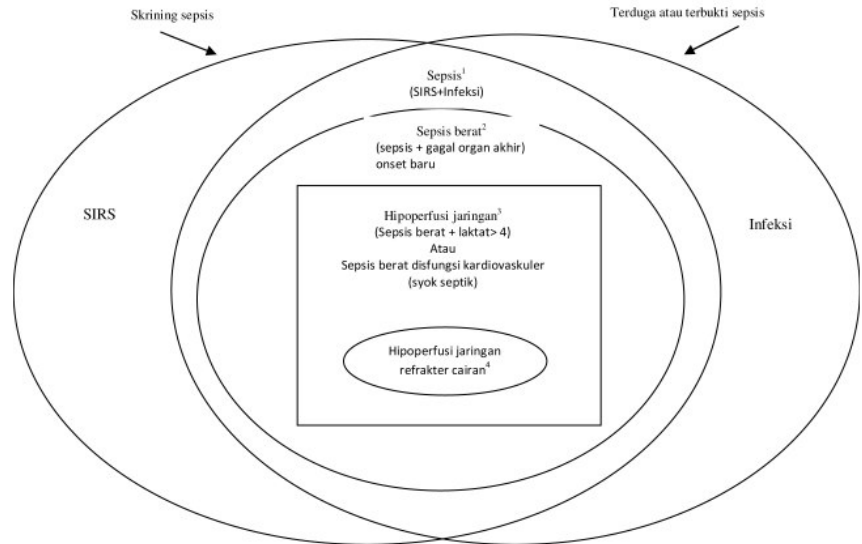
resusitasi cairan (**Gambar 1**).

Inti EGDT pada syok septik adalah memantapkan penghantaran oksigen pada pasien yang mengalami hipoksia jaringan global yang dilakukan pada tahap awal dengan cara mempertahankan tekanan vena sentral (*central venous pressure*, CVP) adekuat untuk memperbaiki keadaan hemodinamik, dan memaksimalkan saturasi oksigen vena sentral⁵ (**Gambar 2**).⁵

Penelitian EGDT oleh River dkk⁵ tersebut dilakukan pada bagian gawat darurat rumah sakit tingkat tiga dengan kapasitas 850 tempat tidur selama periode 3 tahun dengan subyek 263 pasien dan terbagi secara sama antara 2 kelompok. Sebelum dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU), pasien dirandomisasi untuk menerima terapi standar, atautkah EGDT selama 6 jam. Kelompok kontrol diberikan tatalaksana sesuai protokol *hemodynamic support*. Tujuan yang ingin dicapai oleh protokol EGDT adalah pasien memiliki tekanan vena sentral antara 8-12 mmHg, rata-rata tekanan arteri (*mean arterial pressure*; MAP) > 65 mmHg, dan produksi urin > 1mL/kg berat badan/ jam. Selama 6 jam awal, pasien yang mendapatkan EGDT menerima lebih banyak cairan intravena (5,0 vs. 3,5 L, P < 0,001) dan tranfusi sel darah merah (P < 0,001) serta inotropik (P < 0,001). Sedangkan pada 66 jam berikutnya kelompok kontrol mendapatkan lebih banyak tranfusi sel darah merah (P < 0,001), lebih banyak memerlukan *vasopressor* (P = 0,03) dan memerlukan lebih banyak ventilasi mekanik (P < 0,001). Angka mortalitas pada kelompok kontrol secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok EGDT (46,5% vs. 30,5%; P = 0,009). Perbedaan ini bertahan sampai hari ke-28 dan hari ke-60. Hal ini mencerminkan bahwa resusitasi awal pada kelompok kontrol tidak efektif.^{5,6}

CVP = Central Venous Pressure (tekanan vena sentral); MAP = Mean Arterial Pressure (rata-rata tekanan arteri); ScvO₂ = Central venous saturation (saturasi vena sentral); PRC = Packed red cell

meningkatnya kecepatan metabolisme dan abnormalitas perfusi. Sebagai konsekuensinya, terjadi ketidakseimbangan antara ketersediaan oksigen jaringan dengan kebutuhan, yang menyebabkan



- 1 Skrining onset baru dan kegagalan organ akhir
- 2 Implementasikan resusitasi SSC dan manajemen *bundles* tetapi belum perlu EGDT
- 3 Lanjutkan resusitasi cairan yang agresif sampai 40 ml/kg
- 4 Implementasi EGDT

Gambar 1. Tingkatan spektrum sepsis dan intervensi yang direkomendasikan pada setiap tingkatan.²

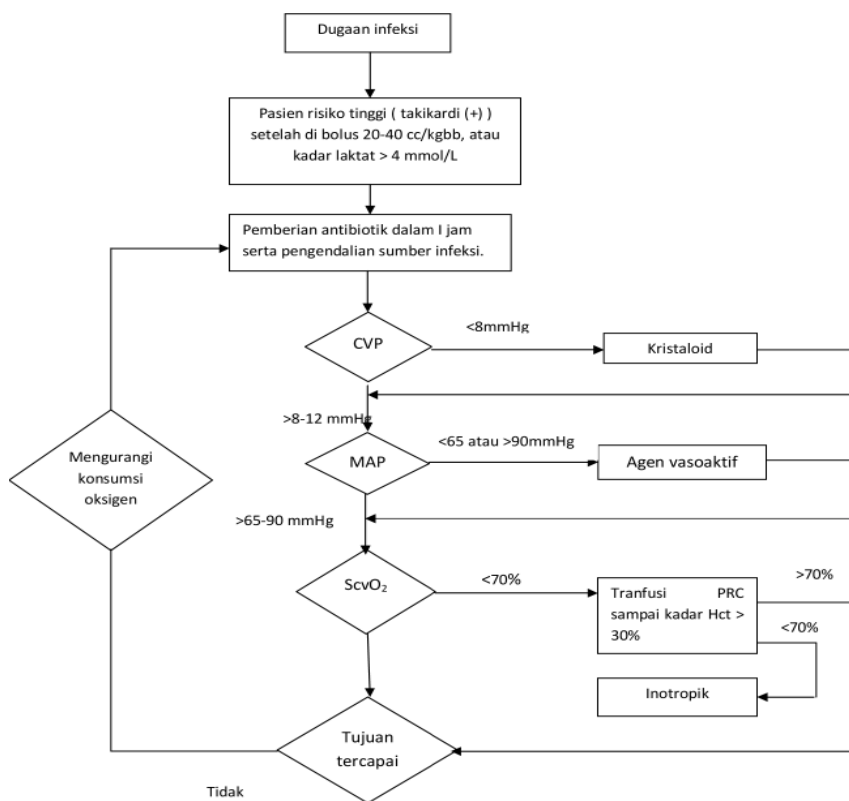
(sel darah merah yang dimampatkan); Hct = Hematokrit

Protokol EGDT dimulai dengan bolus 20 mL/kg bb kristaloid atau koloid diberikan dalam kurun waktu 30 menit untuk mencapai CVP 8-12 mmHg. Jika MAP kurang dari 65 mmHg, diberikan *vasopressor*, dan MAP yang lebih dari 90 mmHg, diberikan vasodilator sampai mencapai 90 mmHg atau kurang. Jika saturasi oksigen vena sentral (ScvO₂) kurang dari 70% dan kadar hematokrit < 30%, diberikan sel darah merah yang dimampatkan (*packed red cell*; PRC). Apabila setelah diberikan tranfusi PRC kadar ScvO₂ masih < 70%, diberikan inotropik dobutamin mulai dengan dosis 2,5 µg/kgbb per menit. Dosis tersebut

dapat dinaikkan 2,5 µg/kgbb per menit setiap 30 menit sampai ScvO₂ mencapai 70 persen atau lebih atau sampai dosis maksimal 20 µg/kgbb per menit. Dosis dobutamin diturunkan ataupun dihentikan jika MAP kurang dari 65 mmHg atau jika denyut jantung diatas 120 kali per menit. Untuk mengurangi konsumsi oksigen, pasien dengan kondisi hemodinamik yang belum optimal diberikan ventilasi mekanik dan sedatif.⁵

MEKANISME DASAR DITERAPKANNYA EGDT

Sepsis tahap awal ditandai dengan insufisiensi sirkulasi yang berakibat pada hipovolemia, depresi miokardium,



Gambar 2. Protokol EGDT.⁵

hipoksia jaringan global dan syok.¹ Gagal sirkulasi mengakibatkan penurunan hantaran oksigen (*delivery oxygen* ; DO_2) ke jaringan dan disusul dengan berkurangnya tekanan oksigen parsial sel (PO_2). Jika sampai pada titik kritis, berkurangnya oksigen akan mengakibatkan terbatasnya fosforilasi oksidatif, sehingga metabolisme bergeser dari aerob menjadi anaerob.⁷ Metabolisme anaerob akan menghasilkan laktat.⁵ Penggunaan kadar laktat ≥ 4 mmol/L sebagai marker hipoperfusi jaringan yang berat dan sebagai prediktor univariat kematian didukung oleh beberapa penelitian.^{8,9} Pengukuran kadar laktat mempunyai keterbatasan yaitu interpretasi kadar laktat serum kadang tidak mudah. Peningkatan kadar laktat tidak hanya karena hipoperfusi umum tetapi bisa juga karena kegagalan metabolik seluler yang terjadi pada sepsis. Peningkatan kadar laktat bisa juga terjadi karena menurunnya fungsi bersihan hati.^{8,9} *Delivery oxygen* (DO_2)

bergantung pada 2 variabel yaitu kandungan oksigen darah arteri (*oxygen content* ; CaO_2) dan curah jantung (*cardiac output* ; CO). CaO_2 tergantung pada kadar hemoglobin (Hb), saturasi oksigen arteri (SaO_2), dan kapasitas angkut oksigen dari hemoglobin. Curah jantung bergantung pada detak jantung (*heart rate* ; HR) dan isi sekuncup (*stroke volume* ; SV), yang ditentukan oleh kontraktilitas miokard, *preload*, serta *afterload* (Gambar 3).

Pada anak, curah jantung lebih bergantung pada detak jantung dibanding dengan isi sekuncup karena miokard belum matur. Kebutuhan oksigen total tubuh (VO_2) bergantung dari penghantaran oksigen dan rasio ekstraksi oksigen jaringan dengan perhitungan sebagai berikut :

$$VO_2 = DO_2 \times ERO_2 \text{ (oxygen extraction ratio)}^7$$

Pada kondisi normal, kebutuhan oksigen setara dengan DO_2 dengan ERO_2 kira-kira 25 %,

yang artinya 25 % dari energi yang dibawa akan diambil oleh jaringan, sedangkan 75 % akan kembali ke paru. ERO_2 berbanding terbalik dengan saturasi oksigen vena (SvO_2), yang diperlihatkan dalam persamaan berikut :

$$SvO_2 = 1 - ERO_2^7$$

Pada syok septik ada interaksi yang kompleks antara vasodilatasi patologis, hipovolemia relatif maupun absolut, depresi miokard akibat sepsis, serta perubahan distribusi aliran darah, yang terjadi akibat respon radang terhadap infeksi. Saat terjadi syok septik, kebutuhan oksigen jaringan meningkat dan terjadi gangguan ekstraksi oksigen. Bila kebutuhan meningkat, DO_2 harus menyesuaikan. Jika DO_2 berkurang, maka VO_2 dipertahankan dengan cara meningkatkan ERO_2 . Namun jika DO_2 terus menurun, akan dicapai titik kritis sehingga ERO_2 tidak bisa lagi meningkat untuk mengkompensasi penurunan DO_2 , terjadilah hutang oksigen dan hipoksia jaringan.⁷

Pada gambar 3 terlihat penghantaran oksigen ke jaringan dapat ditingkatkan dengan meningkatkan curah jantung, konsentrasi hemoglobin plasma, dan saturasi oksigen arteri. Intervensi untuk meningkatkan curah jantung adalah resusitasi cairan untuk optimalisasi *preload*, pemberian inotropik untuk memperbaiki kontraktilitas jantung, dan pemberian *vasopressor* (terkadang *vasodilator*), untuk optimalisasi *afterload*.^{3,10}

RESUSITASI CAIRAN

Pasien dengan sepsis berat dan syok septik mengalami sirkulasi arteri yang tidak efektif sehingga perfusi jaringan menjadi tidak baik. Hal ini disebabkan oleh vasodilatasi yang berhubungan dengan infeksi maupun *cardiac output* yang terganggu. Perfusi yang buruk menyebabkan terjadinya hipoksia

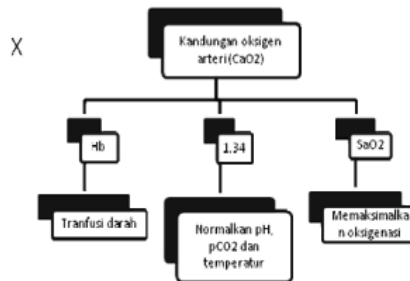
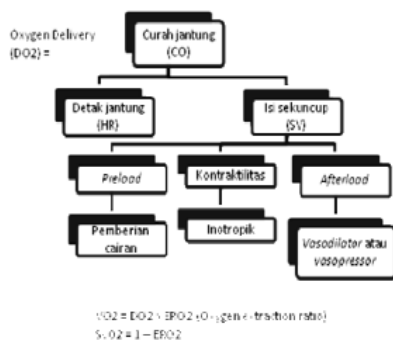
jaringan global, yang berhubungan dengan meningkatnya kadar laktat serum.^{8,11}

Resusitasi sepsis tahap awal adalah pemberian cairan kristaloid 20 ml/kg secepatnya sebagai bolus

kebutuhan cairan yang diperlukan tidak mudah untuk ditentukan, sehingga pengulangan pemberian perlu dilakukan dan dilakukan monitoring dengan pemasangan CVP.^{8,15}

untuk mempertahankan $MAP \geq 65$ mmHg. Syaratnya adalah pemberian cairan resusitasi telah adekuat.^{10,16,17} Perhitungan MAP adalah sebagai berikut:

$$MAP = (S + 2D) : 3 \quad (S = \text{sistolik}; D = \text{diastolik})$$



Gambar 3. Determinan penghantaran oksigen dan intervensi untuk optimalisasinya.²

pada kasus hipovolemia. Definisi bolus cairan harus memenuhi persyaratan berupa tipe cairan yang diberikan kristaloid ataupun koloid, waktu pemberian harus cepat, ada tujuan akhir yang ingin dicapai. Tanda-tanda kelebihan cairan saat resusitasi harus diperhatikan seperti edema periorbita, ekstremitas, *rales*, dan kesulitan bernapas. Monitoring yang paling obyektif adalah dengan memperhatikan CVP. Nilai normal CVP adalah 8-12 mmHg.¹⁰

Koloid yang ekuivalen dapat juga diberikan dengan dosis 0,2 g/kgbb sampai 0,3 g/kgbb tergantung jenis koloid. Terdapat pertanyaan apakah dipilih kristaloid atau koloid. Penelitian yang dilakukan oleh Simon Finfer dkk, yang tergabung dalam *SAFE study*, membandingkan antara pemberian albumin 4 % dengan kristaloid pada resusitasi pasien syok septik, ternyata tidak didapatkan perbedaan bermakna pada angka kematian di kedua kelompok. Pada subgroup analisisnya, dikatakan bahwa albumin dapat memberikan manfaat lebih pada pasien sepsis, meskipun angkanya tidak bermakna.^{11, 12} Resusitasi cairan harus diberikan sedini mungkin, dan

PEMBERIAN ANTIBIOTIK

Saat sepsis berat telah teridentifikasi, antibiotik harus diberikan sedini mungkin untuk mengobati infeksi yang mendasari. Antibiotik yang diberikan adalah kombinasi antara antibiotik untuk grampositif dan negatif, sertadidasari oleh pola kuman di rumah sakit maupun di masyarakat.¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Bochud dkk¹⁵ tahun 2004 menunjukkan bahwa monoterapi lebih baik dibandingkan terapi kombinasi. Sebelum ada hasil biakan daerah dan resistensi, pasien diberikan antibiotik spektrum luas, tetapi jika telah ada hasil biakan daerah, maka antibiotik harus disesuaikan sesegera mungkin, untuk mencegah terjadinya resistensi dan pemborosan. Pemberian antibiotik harus selalu dinilai dalam waktu 48-72 jam.¹³⁻¹⁵

PEMBERIAN VASOPRESSOR

Jika pemberian bolus cairan gagal untuk mempertahankan perfusi organ dan tekanan arteri yang adekuat, maka agen *vasopressor* harus segera diberikan

Karena hipotensi adalah gambaran utama dari syok septik dan perbaikan tekanan darah adalah tujuan terapi, maka pengukuran tekanan darah yang akurat dan terus menerus menjadi sangat penting, sehingga perlu dilakukan pemasangan kateter arteri untuk memungkinkan monitoring tekanan darah.¹⁰

Dopamin ataupun norepinefrin yang diberikan melalui kateter vena sentral sesegera mungkin adalah pilihan utama agen *vasopressor* untuk mengoreksi hipotensi pada syok septik. Dopamin merupakan prekursor alami norepinefrin dan epinefrin serta memiliki beberapa efek farmakologi yang tergantung dosis (**Tabel 1**). Dopamin meningkatkan MAP dengan cara meningkatkan *cardiac index* dengan efek resistensi vaskuler sistemik yang minimal. Peningkatan *cardiac index* akibat meningkatnya isi sekuncup dan meningkatnya detak jantung. Meskipun demikian dopamin dapat mengurangi pH, hal ini dihubungkan dengan berkurangnya aliran darah ke mukosa gaster, sehingga pCO₂ gaster meningkat.¹⁶

Norepinefrin adalah agonis α -adrenergic yang poten. Norepinefrin dapat meningkatkan resistensi vaskuler sistemik karena memiliki efek vasokonstriksi, dengan perubahan minimal pada detak jantung dan *cardiac output*. Norepinefrin merupakan *vasopressor* ideal pada syok hangat, dimana *cardiac output* normal atau meningkat, tapi disertai hipotensi dan takikardi, dengan ekstremitas hangat.^{10,16} Dosis norepinefrin dapat

dilihat pada **Tabel 1**.

Epinefrin atau fenilefrin sebaiknya tidak diberikan sebagai pilihan utama karena mengurangi aliran darah *splanchnic*, meningkatkan produksi CO₂ mukosa gaster, dan menurunkan pH.¹⁶

PENGUKURAN SATURASI OKSIGEN VENA SENTRAL

Telah lama diketahui bahwa penghantaran oksigen yang tidak adekuat berakibat pada meningkatnya pengambilan oksigen oleh jaringan dan berakibat pada rendahnya saturasi campuran oksigen vena (S_{mvO₂}) pada arteri pulmonalis.³ Saturasi oksigen vena sentral yang diukur pada vena *cava* (S_{cvO₂}) berhubungan dengan penghantaran oksigen, dan dapat digunakan sebagai standar pengukuran yang *reliable* untuk penghantaran oksigen jaringan yang

adekuat selama resusitasi.³ Kadar S_{cvO₂} yang ditargetkan adalah > 70 %. Angka 70% ini berasal dari jumlah oksigen yang kembali ke paru, karena sejumlah 30% telah diekstraksi oleh jaringan.⁷ Meningkatnya pengambilan oksigen, atau menurunnya saturasi vena sentral (S_{cvO₂}) merupakan salah satu parameter yang menunjukkan bahwa telah terjadi suatu mekanisme kompensasi untuk mengatasi ketidakseimbangan antara penghantaran oksigen dengan kebutuhan oksigen jaringan.⁹

TRANFUSI *PACKED RED CELL* (PRC)

Salah satu kunci tatalaksana EGDT adalah menjaga saturasi oksigen vena sentral agar mencapai target. Jika pasien dengan hipovolemia dan anemia, dengan kadar hematokrit kurang dari 30% dari volume darah, diberikan tranfusi

sel darah merah yang dimampatkan. Hal ini memiliki dua keuntungan yaitu meningkatkan penghantaran oksigen ke jaringan yang hipoksia, dan menjaga tekanan vena sentral ≥ 8 mmHg untuk jangka waktu yang lebih lama, dibandingkan dengan hanya pemberian cairan saja.^{4,5,10} Meskipun penyebab takikardi pada pasien sepsis mungkin multifaktorial, terjadinya penurunan denyut jantung dengan resusitasi cairan sering merupakan pertanda membaiknya pengisian intravaskuler.¹⁰

PEMBERIAN INOTROPIK

Pada EGDT, dobutamin direkomendasikan jika didapatkan adanya hipoperfusi jaringan (S_{cvO₂} < 70%), dengan syarat CVP, hematokrit dan MAP telah dikoreksi terlebih dahulu dan mencapai nilai normal.⁹

Pada beberapa kasus, *cardiac output* sendiri dapat berkurang karena sepsis yang menginduksi disfungsi kardia. Pada kasus ini diberikan dobutamin (dosis dapat dinaikkan sampai maksimum 20 µg/kg/menit) untuk meningkatkan penghantaran oksigen ke perifer dan mencegah disfungsi organ lebih jauh yang disebabkan hipoperfusi dan iskemia. Jika pemberian dobutamin menyebabkan terjadinya hipotensi, disarankan penggunaan norepinefrin untuk melawan efek vasodilatasi dobutamin.^{5,16}

SASARAN TERAPI VENTILASI MEKANIK

Penilaian awal dari jalan napas (*airway*) dan pernapasan (*breathing*) sangat penting pada pasien syok septik. Suplementasi oksigen sebaiknya diberikan, bahkan intubasi dini dan penggunaan ventilasi mekanik sebaiknya dipertimbangkan sejak awal terutama pada kasus dengan peningkatan usaha napas/ sesak napas, hipotensi menetap,

Tabel 1. Pengaruh setiap vasopresor terhadap reseptor α , β , kelebihan serta kekurangannya¹⁷

Nama Obat	Dosis	Efek
Dopamin	< 5 µg/kg/min	Menstimulasi reseptor DA1 di renal, <i>mesenteric</i> , dan koroner mengakibatkan vasodilatasi, meningkatkan laju filtrasi glomerulus dan ekskresi natrium.
	5-10 µg/kg/min	Dominan efek α <i>adrenergic</i> , mengakibatkan peningkatan kontraktilitas jantung dan detak jantung. Menyebabkan pelepasan norepinefrin dari ujung-ujung saraf.
	>10 µg/kg/min	Dominan efek β <i>adrenergic</i> , mengakibatkan vasokonstriksi arteri dan peningkatan tekanan darah.
Norepinefrin	Dosis rata-rata 0,2 – 1,3 µg/kg/min. Dosis inisial 0,001 µg/kg/min.	Vasokonstriksi, dengan perubahan minimal pada detak jantung dan <i>cardiac output</i>

ataupun perfusi perifer yang buruk.⁵

SIMPULAN

Kesuksesan resusitasi pada pasien dengan syok septik masih merupakan tantangan yang harus dilatih oleh para klinisi. Poin yang paling penting adalah resusitasi harus dimulai seawal mungkin. Jika terjadi keterlambatan dalam pemberian resusitasi, maka sedikit sekali manfaat yang kita dapatkan. Hal ini sejalan dengan tujuan resusitasi yaitu mencegah terjadinya disfungsi organ yang lebih lanjut. Jika resusitasi tertunda sampai telah terjadi disfungsi dan kematian sel, maka memberikan lebih banyak oksigen pada sel menjadi tidak bermanfaat lagi.

Early goal directed therapy pada syok septik merupakan suatu penanganan syok septik yang agresif, cepat dan terarah dan dilakukan seawal mungkin sejak sepsis diketahui. *Early goal directed therapy* terdiri dari resusitasi cairan, pemberian antibiotik, pemberian *vasopressor*, mengukur saturasi oksigen vena sentral, transfusi PRC, pemberian inotropik, dan ventilasi mekanik. *Early goal directed therapy* berdampak pada reduksi yang signifikan pada morbiditas, mortalitas, penggunaan *vasopressor*, dan sumber daya kesehatan pada pasien sepsis berat ataupun syok septik, sehingga diharapkan klinisi dapat menerapkan EGDT ini dalam penatalaksanaan pasien dengan syok septik sebelum pasien masuk ruang terapi intensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Kleinpell RM, Graves BT, Ackerman MH. Incidence, pathogenesis and management of sepsis. AACN Advance critical care. 2006;17:4.
- Hauser GJ. Early goal directed therapy of pediatric septic shock in the emergency department. Israeli journal of emergency medicine. 2007;2:7.
- Wiradharma AG, Sidiartha L, Suparyatha IB. Characteristic of septic shock in Pediatric Intensive Care Unit Sanglah Hospital; 2010.
- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Galeski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, dkk. Early goal directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. CHEST. 2006;130:5.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, dkk. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. NEJM. 2001;345:19.
- Rhodes A, Bennet D. Early goal directed therapy. An evidence based review. Crit Care Med. 2004;32:11 (suppl): S448-50.
- Carcillo JA. Syok pada anak (Goal directed management of pediatric shock in the emergency department). Jakarta: Farmedia, 2009; h.7-9.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolf RE, dkk. Serum lactate as predictor of mortality in emergency department patients with infection [abstract]. Ann Emerg Med. 2005;46:5.
- Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. CHEST. 1991;99:956-62.
- Townsend S, Dellinger RP, Levy MM, Ramsay G. Implementing the surviving sepsis campaign. The Society of Critical Medicine, the European Society of Intensive care medicine, and the International sepsis forum;2005.
- Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock : An evidence based review. Crit Care Med. 2004;32:11(suppl): S451-4.
- Finger S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburg J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. NEJM. 2004;350:22:2247-56.
- Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence based review. Crit Care Med. 2004;32:11(suppl): S466-90.
- Ibrahim EH, Sherman G, Wards S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. CHEST. 2000;118:146-55.
- Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patient with severe sepsis and septic shock : An evidence based review. Crit Care Med. 2004;32:11(suppl): S495-507.
- Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock : An evidence based review. Crit Care Med. 2004;32:11(suppl): S455-65.