

## TINJAUAN PUSTAKA

### Pengukuran CVC pada pasien Sepsis, Apakah terdapat keuntungan?

#### *Measurement of CVC on Septic condition, is there any benefit ?*

Charismaulana Oloan Harahap \*✉, Johan Arifin\*

\* Bagian Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi, Semarang

✉Korespondensi/ Correspondence: charis.harahap@gmail.com

#### **ABSTRACT**

*Sepsis is the leading cause of death in the United States 10. Approximately 751,000 cases of severe sepsis per year in the United States, with a mortality rate of 28.6% at an annual cost of nearly 167 million US dollars. Sepsis is also happening around the world with an average of 18 million cases of severe sepsis occur each year, killing about 1400 people every day and causing health costs of US \$ 9.4 billion in European countries*

*The guidelines of the Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock was published in 2004. The emphasis of these guidelines are aimed at the achievement of the initial resuscitation of early goal-directed therapy (EGDT).*

*Central venous pressure is generally more useful to help determine the cause of an issue than it detects a problem in hemodynamic monitoring. CVP measure pressure in the right atrium can describe the end-diastolic pressure or end diastolic pressure (EDP). Ventricular preload is more closely associated with ventricular end-diastolic volume or ventricular end diastolic (EDV) compared to the pressure, it is therefore important to know the relationship between EDP and EDV, where this relationship depends on the compliance of the ventricles.*

*Measurement of CVP and pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) is a measurement of static, in contrast to pegukuran dynamic as pulse pressure variaton (PPV), systolic pressure variation (SPV) or stroke volume variation (SVV), echocardiography vena-cava diameter and esophageal Doppler aortic blood flow changing during breathing, this has resulted in a dynamic measurement is more representative to predict in terms of adequacy of fluid in the patient. Measurement of static nature does not describe the adequacy of fluid in the patient.*

*The changes in 2015 by the leadership of the Surviving Sepsis Campaign stated that the installation of CVC to monitor central venous pressure (CVP) and oxygen*

*saturation of central venous ( $ScvO_2$ ) is not mandatory in all patients with septic shock who have received antibiotics and fluid resuscitation*

## **ABSTRAK**

Sepsis adalah penyebab utama 10 kematian di Amerika Serikat. Sekitar 751.000 kasus sepsis berat per tahun terjadi di Amerika Serikat, dengan angka kematian 28,6% dengan biaya tahunan hampir 167 juta US dollar. Sepsis juga terjadi seluruh dunia dengan rata-rata 18 juta kasus sepsis berat terjadi setiap tahun, yang menewaskan sekitar 1400 orang setiap hari dan menimbulkan biaya kesehatan dari US \$ 9,4 miliar di negara-negara Eropa

Pedoman dari *The Surviving Sepsis Campaign* untuk pengelolaan berat sepsis dan syok septik diterbitkan pada tahun 2004. Penekanan dari pedoman tersebut yaitu resusitasi awal yang bertujuan tercapainya early goal-directed therapy (EGDT).

Tekanan vena sentral secara umum lebih berguna untuk membantu menentukan penyebab dari suatu masalah daripada mendeteksi suatu masalah pada pemantauan hemodinamik. CVP mengukur tekanan pada atrium kanan yang bisa menggambarkan tekanan akhir diastolik atau end diastolic pressure (EDP). Preload ventrikel lebih erat kaitannya dengan volume akhir diastolik ventrikel atau end diastolic ventricle (EDV) dibandingkan tekanannya, karena itu penting untuk mengetahui hubungan antara EDP dan EDV, di mana hubungan ini tergantung dari compliance ventrikel.

Pengukuran CVP dan pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) merupakan pengukuran yang bersifat statis, berbeda dengan pengukuran yang bersifat dinamis seperti pulse pressure variation (PPV), systolic pressure variation (SPV) atau stroke volume variation (SVV), echocardiography vena-cava diameter dan esophageal Doppler aortic blood flow yang selalu berubah pada saat bernafas, hal ini mengakibatkan pengukuran yang bersifat dinamis lebih representatif untuk memprediksi dalam hal kecukupan cairan pada pasien. Pengukuran yang bersifat statis tidak menggambarkan kecukupan cairan pada pasien.

Perubahan tahun 2015 berdasarkan *The leadership of the Surviving Sepsis Campaign* menyatakan bahwa pemasangan CVC untuk memonitor tekanan vena sentral (CVP) dan saturasi oksigen vena sentral ( $ScvO_2$ ) bukan suatu keharusan pada semua pasien dengan syok sepsis yang sudah mendapatkan pemberian antibiotik dan resusitasi cairan

---

## **PENDAHULUAN**

Tekanan vena sentral (CVP) adalah tekanan dari atrium kanan atau

vena cava superior. CVP diukur (biasanya per jam) di hampir semua pasien di ICU di seluruh dunia, pada

pasien gawat darurat, serta pada pasien yang menjalani operasi besar. CVP sering digunakan sebagai dasar untuk membuat keputusan mengenai pemberian cairan atau diuretik. *Guideline* klinis internasional merekomendasikan penggunaan CVP sebagai titik akhir resusitasi cairan. Dasar untuk menggunakan CVP untuk panduan manajemen cairan berasal dari dogma bahwa CVP mencerminkan volume intravaskular, khususnya secara luas diyakini bahwa pasien dengan CVP rendah menggambarkan volume yang kurang sementara pasien dengan CVP tinggi adalah volume berlebihan.<sup>1</sup>

Tekanan vena sentral secara umum lebih berguna untuk membantu menentukan penyebab dari suatu masalah daripada mendeteksi suatu masalah pada pemantauan hemodinamik. CVP mengukur tekanan pada atrium kanan yang bisa menggambarkan tekanan akhir diastolik atau *end diastolic pressure* (EDP). Preload ventrikel lebih erat kaitannya dengan volume akhir diastolik ventrikel atau *end diastolic ventricle* (EDV) dibandingkan tekanannya, karena itu penting untuk mengetahui hubungan antara EDP dan EDV, di mana hubungan ini tergantung dari *compliance* ventrikel.<sup>2</sup>

## **PERAN CENTRAL VENOUS CATHETER (CVC) PADA PASIEN SEPSIS**

Akses intravena pada pasien

*critical ill* membutuhkan waktu yang lama dan fleksibel. Kateter intravena berdiameter kecil yang bertempat di vena-vena perifer memiliki batas waktu yang sebentar dan berpotensi mengakibatkan inflamasi lokal dan trombosis.<sup>3,4</sup>

Inflamasi disebabkan oleh *mechanical injury* pada pembuluh darah dan *chemical injury* disebabkan obat-obatan yang dimasukkan melalui pembuluh darah itu sendiri. Kejadian trombosis berhubungan dengan aliran cairan infus yang sedikit dan tingkat viskositas darah yang dipicu oleh inflamasi dan diperberat karena diameter intravena yang kecil. Pembuluh darah vena yang besar memiliki keunggulan dalam diameter dan aliran yang lebih besar. Diameter yang lebih besar dapat dimasukkan kateter intravena yang lebih besar dan multilumen, hal ini bertujuan agar lebih efisien dalam penggunaannya terhadap pasien. Aliran cairan infus yang lebih besar dapat mengurangi kejadian trombosis.<sup>4</sup>

Prinsip pemasangan kateter vena sentral tidak memiliki kontraindikasi absolut, walaupun dilakukan pada pasien dengan gangguan koagulasi. Indikasi utama pemasangan kateter vena sentral ditujukan pada pasien-pasien di bawah ini, antara lain.<sup>4</sup>

Pemasangan vena perifer yang sulit (pasien dengan obesitas, pasien dengan *intravenous drug abusers*,

pasiens agitasi yang tidak kooperatif)

Pasiens yang mendapat obat-obatan vasokonstriktor, *hypertonic solutions* (nutrisi parenteral) atau *multiple parenteral medications* (penggunaan kateter intravena multilumen)

Pasiens yang mendapatkan *prolonged parenteral drug therapy*

Pasiens yang menjalani hemodialisa, *transversus cardiac pacing*, atau yang membutuhkan monitoring hemodinamik invasif (kateter swan ganz pada arteri pulmonal)

Pencegahan infeksi pemasangan kateter vena sentral merupakan suatu kewajiban bagi petugas kesehatan yang akan memasangnya. Pencegahan infeksi dilakukan bertujuan untuk meminimalisir kejadian *catheter-related bloodstream infections* yang erat dengan pasien dengan *critically ill* dan sepsis. Langkah-langkah pencegahan tersebut dirangkum menjadi sebuah kesatuan berupa *central line bundle*, antara lain yaitu<sup>4</sup>.

Komplikasi pemasangan *Central Venous Catheter* (CVC) antara lain adalah pneumothorak, hematothorak, *chylothorax*, kerusakan vena atau struktur sekitarnya, trombosis vena, tromboflebitis, infeksi, embolisasi kateter atau *guidewire*, aritmia jantung dan perdarahan<sup>2</sup>. Tempat pemasangan CVC bisa dilakukan pada vena jugularis interna, vena subklavia dan vena femoralis. Kateter pada vena

femoralis dapat secara akurat mengukur tekanan CVP intratorakal terkecuali pada pasien dengan tekanan intraabdominal yang tinggi, namun tempat insersi di daerah ini berkaitan dengan terjadinya peningkatan risiko trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis* (DVT) dan kolonisasi bakteri<sup>2,4</sup>.

Sepsis adalah penyebab utama 10 kematian di Amerika Serikat. Sekitar 751.000 kasus sepsis berat per tahun terjadi di Amerika Serikat, dengan angka kematian 28,6% dengan biaya tahunan hampir 167 juta US dollar. Sepsis juga terjadi seluruh dunia dengan rata-rata 18 juta kasus sepsis berat terjadi setiap tahun, yang menewaskan sekitar 1400 orang setiap hari dan menimbulkan biaya kesehatan dari US \$ 9,4 miliar di negara-negara Eropa<sup>5</sup>.

Definisi sepsis adalah infeksi yang ditambah dengan tanda-tanda respon inflamasi terhadap infeksi tersebut atau sering dikenal *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)<sup>6,7</sup>. SIRS ditandai oleh gejala Suhu > 38° C atau < 36° C, Heart rate > 90 kali per menit, Respiratory rate > 20 kali per menit atau PaCO<sub>2</sub> < 32 torr, Lekosit > 12 ribu atau < 4 ribu sel/mm<sup>3</sup> atau > 10% immature form

Dikatakan SIRS bila terdapat 2 atau lebih dari gejala di atas<sup>7</sup>.

Sepsis berat adalah sepsis ditambah dengan adanya bukti penghantaran oksigenasi ke jaringan

yang tidak adekuat (contohnya: perubahan status mental, oliguria, peningkatan laktat dan hipotensi). Syok septik adalah sepsis berat disertai hipotensi yang tidak memberikan respon terhadap terapi cairan. Syok septik adalah satu dari dua penyebab syok yang paling sering. Penatalaksanaannya antara lain dengan resusitasi, mencari penyebab, terapi definitif dan adjuvan<sup>6,7</sup>.

Pedoman dari *The Surviving Sepsis Campaign* untuk pengelolaan berat sepsis dan syok septik diterbitkan pada tahun 2004. Penekanan dari pedoman tersebut yaitu resusitasi awal yang bertujuan tercapainya *early goal-directed therapy* (EGDT) yang penting untuk dokter jaga gawat darurat. Pedoman tersebut menyatakan bahwa resusitasi pasien dengan sepsis berat atau sepsis yang disebabkan hipoperfusi jaringan (hipotensi atau asidosis laktat) harus dimulai segera setelah diagnosis ditegakkan dan tidak boleh ditunda sampai masuk ke unit perawatan intensif (ICU)<sup>5</sup>.

Pilihan resusitasi cairan pada pasien sepsis adalah kristaloid, walaupun pada dasarnya tidak ada cairan yang ideal untuk melakukan resusitasi. Penggunaan antara NaCl 0,9% (kristaloid) dengan albumin 4% (koloid) sebagai cairan resusitasi memberikan hasil yang sama pada pasien. Cairan kristaloid NaCl 0,9% berharga murah namun bila digunakan dalam volume yang besar dapat

mengakibatkan asidosis hiperkloremik, sedangkan koloid lebih mahal dan pemakaian jumlah besar dapat mengakibatkan kejadian koagulopati, disfungsi ginjal dan reaksi anafilaktik. Rekomendasi penggunaan cairan koloid HES 130/0,4 dibatasi sebanyak 50 mL/kgBB/hari. Penggunaan koloid HES 200/0,5 sudah tidak disarankan karena berkaitan dengan peningkatan disfungsi ginjal dan koagulopati, bila digunakan volume yang diberikan sebanyak 33 mL/kgBB/hari. Kebanyakan cairan koloid dikombinasikan dengan pelarut NaCl, penggunaan dalam jumlah besar dapat meningkatkan kejadian asidosis hiperkloremik dan koagulopati. Cairan koloid yang dilarutkan dalam *lactated Ringer's solution* dalam larutan berimbang merupakan pilihan karena tidak mengakibatkan asidosis hiperkloremik<sup>10</sup>.

*Severe Sepsis Bundle* telah diperbaharui dan disempurnakan pada tahun 2012 sesuai dengan perubahan-perubahan pada tahun pedoman internasional pengelolaan sepsis berat dan syok septik. Perubahan dari versi sebelumnya yaitu memodifikasi bundel resusitasi menjadi dua bundel yaitu<sup>11,12</sup>:

Bundel resusitasi 3 jam pertama untuk sepsis berat. Target bundel ini harus selesai dalam waktu 3 jam sejak terdiagnosis sepsis berat, terdiri dari: Pengukuran kadar laktat darah, mengambil sampel darah untuk pemeriksaan kultur sebelum pemberian

antibiotik, pemberian antibiotik spektrum luas, apabila terjadi hipotensi atau kadar laktat darah  $\geq 4 \text{ mmol/L}$  diberikan kristaloid 30 ml/kgbb

Bundel resusitasi 6 jam berikutnya untuk syok sepsis. Target bundel ini harus selesai dalam waktu 6 jam, terdiri dari pemberian vasopresor pada keadaan hipotensi yang gagal diatasi dengan resusitasi cairan agar tekanan arteri rata-rata (MAP)  $\geq 65 \text{ mmHg}$

Apabila masih terjadi hipotensi arteri meskipun telah dilakukan resusitasi cairan (syok septik) atau konsentrasi awal laktat darah  $\geq 4 \text{ mmol/L}$  (36 mg/dl), maka: Ukur tekanan vena sentral (CVP), ukur saturasi oksigen vena sentral ( $\text{ScvO}_2$ ), periksa ulang kadar laktat darah apabila kadarnya meningkat sejak awal

Perubahan tahun 2015 berdasarkan *The leadership of the Surviving Sepsis Campaign*, bundel syok sepsis yang harus terpenuhi pada 6 jam mengatakan apabila masih terjadi hipotensi arteri meskipun telah dilakukan resusitasi cairan (syok septik) atau konsentrasi awal laktat darah  $\geq 4 \text{ mmol/L}$  (36 mg/dl), maka lakukan salah satu pemeriksaan ulang (setelah resusitasi cairan) tanda vital, sistem kardiopulmoner, pengisian kapiler, kekuatan nadi dan tampilan kulit (akral), kemudian dua pemeriksaan lanjutan yang terdiri dari: Pengukuran tekanan CVP, pengukuran  $\text{ScvO}_2$ , *Bedside cardiovascular ultrasound*

*“Dynamic assessment of fluid responsiveness with passive leg raise or fluid challenge”* menyatakan bahwa pemasangan CVC untuk memonitor tekanan vena sentral (CVP) dan saturasi oksigen vena sentral ( $\text{ScvO}_2$ ) bukan suatu keharusan pada semua pasien dengan syok sepsis yang sudah mendapatkan pemberian antibiotik dan resusitasi cairan seperti yang direkomendasikan pada 3 jam pertama pada bundel sepsis berat<sup>13</sup>.

Pengukuran CVP dan *pulmonary artery occlusion pressure* (PAOP) merupakan pengukuran yang bersifat statis, berbeda dengan pengukuran yang bersifat dinamis seperti *pulse pressure variation* (PPV), *systolic pressure variation* (SPV) atau *stroke volume variation* (SVV), *echocardiography vena-cava diameter* dan *esophageal Doppler aortic blood flow* yang selalu berubah pada saat bernafas, hal ini mengakibatkan pengukuran yang bersifat dinamis lebih representatif untuk memprediksi dalam hal kecukupan cairan pada pasien. Pengukuran yang bersifat statis tidak menggambarkan kecukupan cairan pada pasien, terdapat dua prinsip yang menjelaskan hal tersebut, yaitu<sup>10</sup>.

Hukum Frank-Starling, *preload* (CVP atau PAOP) berhubungan dengan *stroke volume* atau *cardiac output* dalam satu kurva. Peningkatan *preload* diikuti peningkatan *stroke volume*, namun bila kurva *stroke volume* mencapai titik maksimal terdapat *flat*

part yang sudah tidak dapat memodifikasi *preload* untuk meningkatkan *stroke volume*.

*Left ventricular compliance* yang bervariasi pada setiap pasien dan berbeda-beda setiap waktu walaupun pada pasien yang sama.

## RINGKASAN

Pedoman dari *The Surviving Sepsis Campaign* untuk pengelolaan berat sepsis dan syok septik diterbitkan pada tahun 2004. Penekanan dari pedoman tersebut yaitu resusitasi awal yang bertujuan tercapainya *early goal-directed therapy* (EGDT) yang penting untuk dokter jaga gawat darurat. Pedoman tersebut menyatakan bahwa resusitasi pasien dengan sepsis berat atau sepsis yang disebabkan hipoperfusi jaringan (hipotensi atau asidosis laktat) harus dimulai segera setelah diagnosis ditegakkan dan tidak boleh ditunda sampai masuk ke unit perawatan intensif (ICU).

Pengukuran tekanan vena sentral (CVP) dan saturasi oksigen vena sentral ( $\text{ScvO}_2$ ) pada pasien sepsis sudah tidak menjadi hal yang utama dalam *severe sepsis bundle* melainkan pemeriksaan lanjutan berdasarkan *The leadership of the Surviving Sepsis Campaign* tahun 2015. Pengukuran tekanan vena sentral secara umum lebih berguna untuk membantu menentukan penyebab dari suatu masalah daripada mendeteksi suatu masalah pada pemantauan hemodinamik.

Akses intravena pada pasien *critical ill* membutuhkan waktu yang lama dan fleksibel. Kateter intravena berdiameter kecil yang bertempat di vena-vena perifer memiliki batas waktu yang sebentar dan berpotensi mengakibatkan inflamasi lokal dan trombosis.

Inflamasi disebabkan oleh *mechanical injury* pada pembuluh darah dan *chemical injury* disebabkan obat-obatan yang dimasukkan melalui pembuluh darah itu sendiri. Kejadian trombosis berhubungan dengan aliran cairan infus yang sedikit dan tingkat viskositas darah yang dipicu oleh inflamasi dan diperberat karena diameter intravena yang kecil. Pembuluh darah vena yang besar memiliki keunggulan dalam diameter dan aliran yang lebih besar. Diameter yang lebih besar dapat dimasukkan kateter intravena yang lebih besar dan multilumen, hal ini bertujuan agar lebih efisien dalam penggunaannya terhadap pasien. Aliran cairan infus yang lebih besar dapat mengurangi kejadian trombosis.

Komplikasi pemasangan *Central Venous Catheter* (CVC) antara lain adalah pneumothorax, hematotorak, chylothorax, kerusakan vena atau struktur sekitarnya, trombosis vena, tromboflebitis, infeksi, embolisasi kateter atau *guidewire*, aritmia jantung dan perdarahan. Tempat pemasangan CVC bisa dilakukan pada vena jugularis interna, vena subklavia dan

vena femoralis. Kateter pada vena femoralis dapat secara akurat mengukur tekanan CVP intratorakal terkecuali pada pasien dengan tekanan intraabdominal yang tinggi, namun

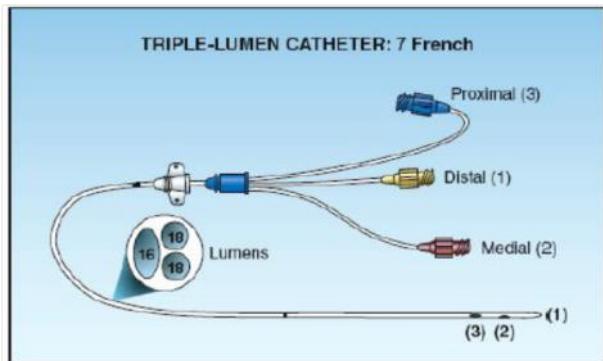
tempat insersi di daerah ini berkaitan dengan terjadinya peningkatan risiko trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis* (DVT) dan kolonisasi bakteri.

**Tabel 1.** Perbandingan ukuran diameter kateter intravena dan *flow rates* dengan pembuluh darah

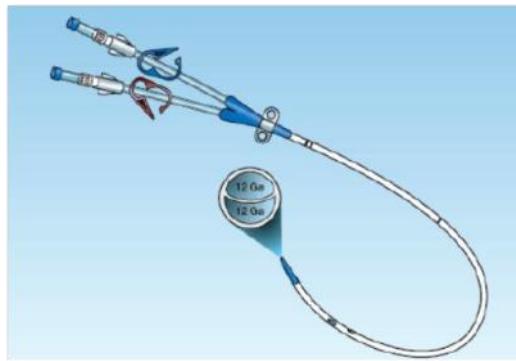
	<b>Vena</b>	<b>Diameter</b>	<b>Flow Rate</b>
<b>Badan Atas</b>	Vena Cava Superior	18-22 mm	1800-2000 ml/menit
	Vena Jugularis Interna	10-22 mm	500-1400 ml/menit
	Vena Subklavia	7-12 mm	350-800 ml/menit
	Vena Metakarpal	2-5 mm	8-10 ml/menit
<b>Badan Bawah</b>	Vena Cava Inferior	27-36 mm	1200-2000 ml/menit
	Vena Femoralis	8-16 mm	700-1100 ml/menit

**Tabel 2.** *Central Line Bundle*

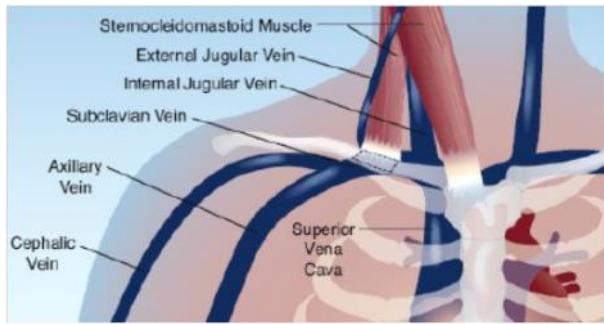
	Komponen	Rekomendasi
<b>Higienitas Tangan</b>	Gunakan handrub alkohol atau sabun dan air sebelum dan sesudah memasukkan kanul kateter	
<b>Alat Perlindungan</b>	Gunakan alat perlindungan termasuk topi, masker, sarung tangan steril, baju steril untuk pemasangan kateter atau penggantian guidewire	
<b>Antisepsis kulit</b>	Gunakan chlorhexidin di area pemasangan kateter dan biarkan mengering selama 2 menit	
<b>Tempat Kanulasi</b>	Jika memungkinkan hindari kanulasi Vena Femoralis, dan kanulasi Vena Subklavia lebih baik dibanding Vena Jugularis Interna	
<b>Pelepasan Kateter</b>	Kateter segera dilepas ketika sudah tidak diperlukan lagi	



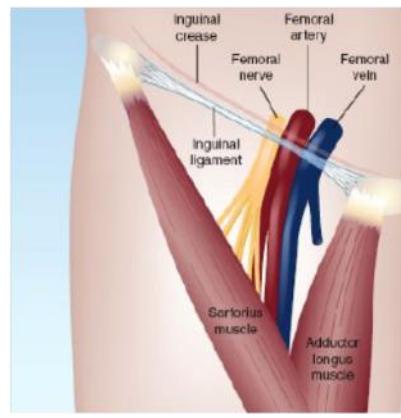
Gambar 1. CVC triple lumen 7 Fr dengan ukuran



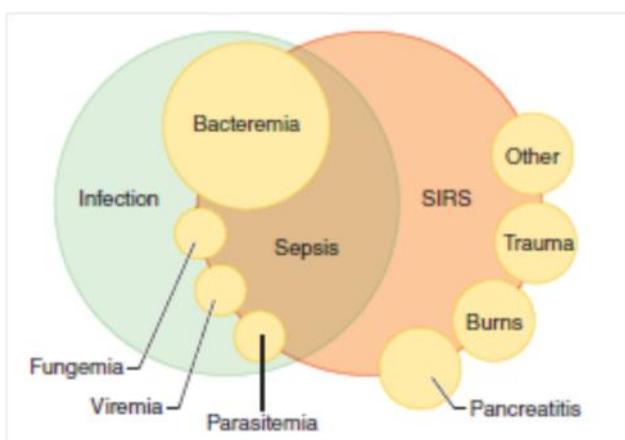
Gambar 2. Kateter *double lumen* ukuran 12 Fr, merupakan kateter bentuk khusus yang digunakan



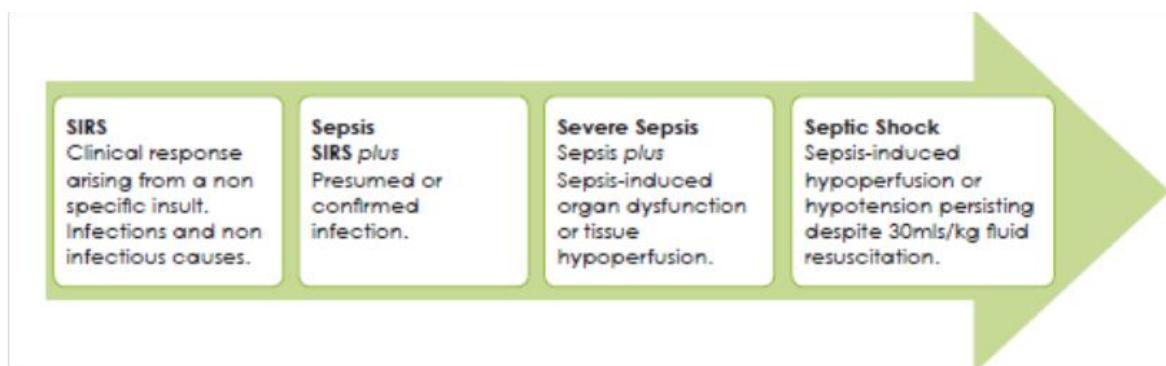
Gambar 3. Anatomi vena Subclavia dan vena Jugularis Interna<sup>4</sup>



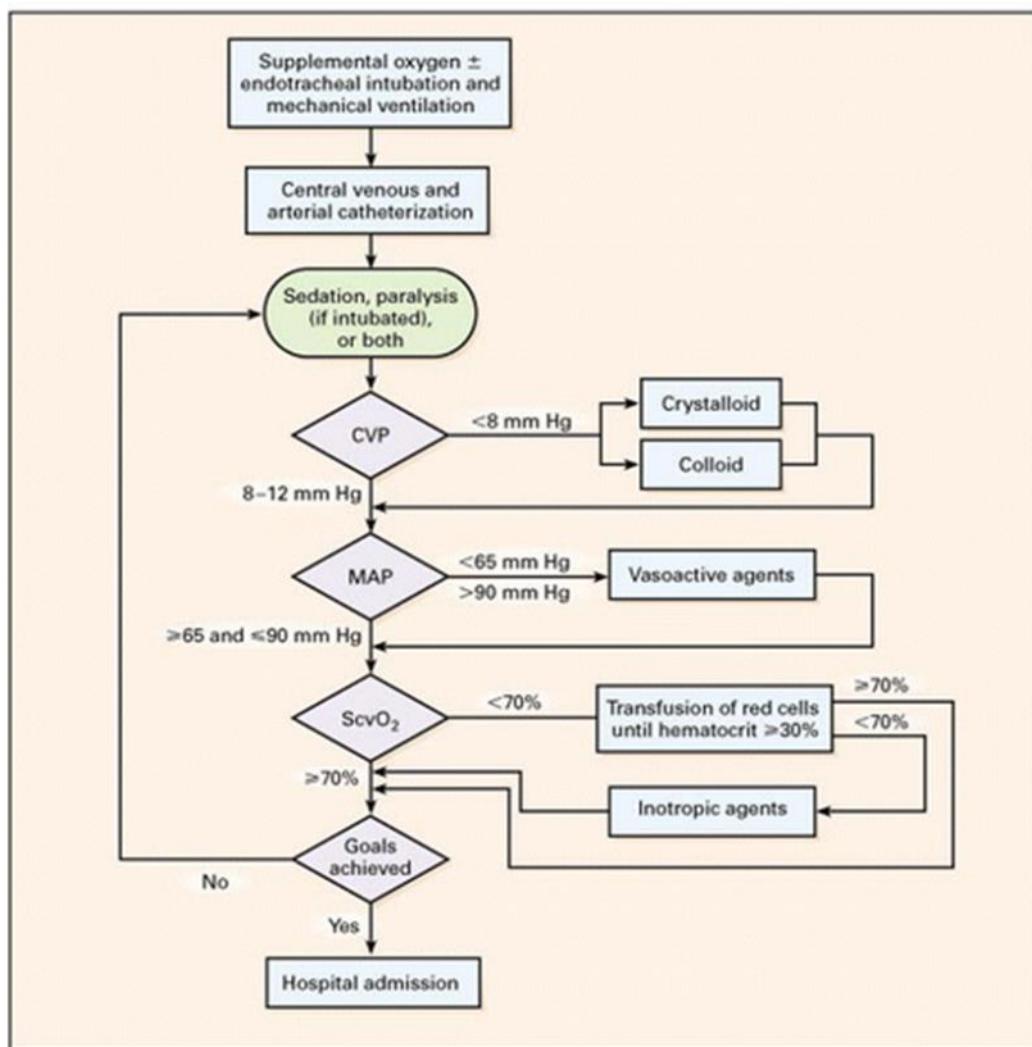
Gambar 4. Anatomi vena Femoralis<sup>4</sup>



Gambar 5. Hubungan antara infeksi, sepsis dan



**Gambar 6. Penentuan diagnosis sepsis**



**Gambar 7. Early Goal-Directed Therapy's Protocol**

## DAFTAR PUSTAKA

1. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? *chestjournal*. 2007; 134: 1-7.
2. Gomersall CD. Pemantauan Hemodinamik Dasar. In: Tampubolon OE, Wibowo RDP, Hariyanto H, et al, (ed.). *Basic Assessment and Support in Intensive Care*. Jakarta: PERDICI, 2012, p. 61-7.
3. Babbage C. Vascular Catheters. In: Marino PL, (ed.). *Marino's The ICU Book*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, p. 13-24.
4. Hurst JW. Central Venous Access. In: Marino PL, (ed.). *Marino's The ICU Book*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, p. 26-46.
5. Nguyen HB, Rivers EP. The Clinical Practice of Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock. *Advanced In Sepsis*. 2005; 4: 126-33.
6. Gomersall CD, Freebairn RC. Sepsis Berat dan Syok Septik. In: Tampubolon OE, Wibowo RDP, Hariyanto H, et al, (ed.). *Basic Assessment and Support in Intensive Care*. Jakarta: PERDICI, 2012, p. 111 -4.
7. Leksana E. SIRS dan Sepsis. *SIRS, Sepsis, Keseimbangan Asam-Basa, Shock dan Terapi Cairan*. Semarang: SMF Anestesi dan Terapi Intensif FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, 2006, p. 1-10.
8. Critical Care. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, (ed.). *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5 ed. New York: McGraw Hill Education, 2013, p. 1312-9.
9. Fitzpatrick F, Hamilton V. Sepsis Management. *National Clinical Guideline*. 2014: 1-60.
10. Divatia JV, Khan PA. Fluid Therapy, Vasopressors, and Inotropes. In: Chawla R, Todi S, (ed.). *ICU Protocols*. 1 ed. India: Springer, 2012, p. 143-9.
11. Hendrajana P. Bundel Resusitasi Sepsis Berat dan Rekomendasi Terapi Sepsis 2012. In: Pangalila F, (ed.). *Penatalaksanaan Infeksi Pada Penderita Penyakit Kritis*. Jakarta: PERDICI, 2013, p. 66-80.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine*. 2013; 41: 1-61.
13. SSC Executive Committee. Surviving Sepsis Campaign Bundles. <http://www.survivingsepsis.org/>, 2015.