

Penerapan Konsep ROSE pada Pemberian Cairan dalam Tatalaksana Sepsis

Fachrul Jamal, Auliansyah

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Sepsis,
Resusitasi,
Pengoptimalan,
Stabilisasi,
Evakuasi

Resusitasi cairan direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk semua pasien dengan sepsis berat dan syok septik. Penerimaan terapi ini didasarkan pada sejarah panjang dalam resusitasi bentuk kejut, dan juga pada pemahaman patofisiologi sepsis yang tidak lengkap dan salah. Pada pasien dengan sepsis, keamanan cairan intravena telah dipertanyakan dengan data prospektif dan observasional yang menunjukkan hasil yang lebih baik dengan cairan kurang atau tidak ada cairan. Bukti terkini tentang penggunaan resusitasi cairan untuk sepsis tetap kontroversial dan tanpa bukti prospektif yang menunjukkan manfaat resusitasi cairan sebagai terapi dalam isolasi. Sepsis yang berkaitan dengan cedera endotel generalisata dan kebocoran kapiler secara umum diterapi dengan resusitasi cairan bervolume besar. Terapi yang diarahkan pada tujuan awal terdiri dari resusitasi cairan awal agresif yang meningkatkan angka bertahan hidup pada sepsis. Namun, resusitasi cairan agresif dapat mengarah pada kelebihan cairan yang dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Keseimbangan cairan kumulatif positif dikaitkan dengan hasil akhir yang buruk. De-resusitasi diperlukan karena kelebihan cairan secara independent terkait dengan morbiditas dan mortalitas. Konsep ini memiliki empat fase, yaitu: Resusitasi (R), Pengoptimalan (O), Stabilisasi (S), dan Evakuasi (E).

Korespondensi: fahrul@unsyiah.ac.id (Fachrul Jamal)

ABSTRACT

Keywords:

Sepsis,
Resuscitation,
Optimization,
Stabilization,
Evacuation

Fluid resuscitation is recommended as first-line therapy for all patients with severe sepsis and septic shock. The acceptance of this therapy is based on a long history of resuscitation in the form of shock, and also on the understanding of the pathophysiology of incomplete and incorrect sepsis. In patients with sepsis, the safety of intravenous fluids has been questioned with prospective and observational data that show better results with less or no fluid. Current evidence regarding the use of fluid resuscitation for sepsis remains controversial and without prospective evidence demonstrating the benefits of fluid resuscitation as therapy in isolation. Sepsis associated with generalized endothelial injury and capillary leak is generally treated with large volume fluid resuscitation. Early-goal-directed therapy consists of aggressive initial fluid resuscitation which increases survival rates in sepsis. However, aggressive fluid resuscitation can lead to excess fluid which is associated with increased morbidity and mortality. A positive cumulative fluid balance is associated with poor end results. De-resuscitation is needed because excess fluid is independently associated with morbidity and mortality. This concept has four phases, namely: Resuscitation (R), Optimization (O), Stabilization (S), and Evacuation (E).

PENDAHULUAN

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ mengancam jiwa yang disebabkan disregulasi respons host terhadap infeksi.^{1,2} Syok septik adalah bagian dari sepsis yang disertai disfungsi sirkulasi dan seluler/metabolik, terkait risiko mortalitas yang lebih tinggi.³ Sepsis berhubungan dengan cedera endotel generalisata dan kebocoran kapiler serta tatalaksana umumnya adalah resusitasi cairan dengan volume besar. Pemberian cairan intravena dianggap sebagai langkah pertama resusitasi pasien sakit kritis dan pasien cedera dengan gangguan perfusi organ.⁴

Surviving sepsis campaign merekomendasikan bahwa resusitasi cairan dini yang efektif sangat krusial untuk stabilisasi hipoperfusi jaringan yang diinduksi sepsis atau syok septik.¹ Tujuan resusitasi cairan adalah meningkatkan aliran balik vena dan stroke volume.⁵ Pemberian cairan meningkatkan volume darah, meningkatkan gradien *mean systemic*

filling pressure (MSFP) dengan tekanan atrium kanan (CVP), sehingga meningkatkan pengembalian vena (venous return).⁴ Pada pasien yang berada di posisi menaik kurva Frank-Starling, peningkatan venous return akan meningkatkan stroke volume dan cardiac index.^{3,5} Namun, penelitian secara konsisten menunjukkan kurang dari 50% pasien hemodinamik tidak stabil dapat merespons terapi cairan, yang ditandai dengan peningkatan stroke volume 10-15% setelah fluid challenge.⁵

Kelm, et al, menunjukkan bahwa 67% pasien yang diresusitasi menggunakan protokol *early goal directed therapy* (EGDT) menderita kelebihan cairan setelah 24 jam, dan 48% secara terus-menerus pada hari ketiga dirumah sakit. Selain itu, pada pasien sepsis dengan total cairan kumulatif tinggi memiliki risiko *acute lung injury* (ALI) dan/ atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan hasil ICU yang lebih buruk.³ Penelitian menunjukkan bahwa keseimbangan cairan positif secara independen

terkait dengan gangguan fungsi organ dan peningkatan risiko kematian.^{6,7} Pedoman “*Surviving Sepsis Campaign*” berfokus pada resusitasi awal, tetapi gagal memberi informasi tentang kelebihan volume cairan atau kapan dan bagaimana melakukan de-resusitasi. Tekanan vena sentral (CVP) hanya memberikan sedikit data untuk menilai keseluruhan status volume pasien dan kebutuhan de-resusitasi.⁴

Tekanan kapiler, tekanan jaringan, dan tekanan onkotik jaringan semuanya bertindak menarik cairan dari kapiler ke ruang ekstraseluler jaringan. Dalam jaringan perifer, hanya tekanan onkotik plasma yang berfungsi untuk mempertahankan volume intravaskuler, tekanan onkotik plasma ini dihasilkan terutama oleh albumin, imunoglobulin, fibrinogen, dan protein plasma berat molekul tinggi lain. Biasanya, jumlah tekanan yang diwakili oleh nilai Qf sedikit lebih besar dari 0, menunjukkan aliran cairan keluar dari pembuluh darah ke ruang jaringan ekstraseluler. Cairan ini dibersihkan dari jaringan oleh sistem limfatik, sehingga mencegah edema jaringan.⁸

PATOFISIOLOGI FLUID OVERLOAD

Pada awal 1942, dicetuskan konsep respons metabolik ganda terhadap cedera tubuh yang diperkenalkan oleh Cuthbertson.⁴ Ia mencirikan fase “*ebb*” dan fase “*flow*”. Pada respons langsung terhadap sitokin proinflamasi awal dan hormon stres, fase ebb merepresentasikan suatu syok distributif yang dicirikan oleh vasodilatasi arteri dan kebocoran albumin transkapiler yang akan mengganggu tekanan onkotik plasma. Pengurangan isi arteri, disfungsi mikrosirkulasi, dan interstisial sekunder edema menyebabkan hipoperfusi sistemik dan gangguan penggunaan oksigen di jaringan regional. Pada tahap awal syok ini, terapi cairan yang adekuat bertujuan untuk mencegah evolusi menjadi *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).^{4,6}

Kompensasi refleks neuroendokrin dan disfungsi ginjal menyebabkan retensi natrium dan air, yang berujung pada keseimbangan cairan positif yang menjadi ciri fase ebb. Pasien lebih parah

membutuhkan lebih banyak cairan untuk mencapai optimalisasi kardiovaskuler.⁴ Oleh karena itu, pada titik ini keseimbangan cairan dapat dianggap sebagai biomarker penyakit kritis, seperti diusulkan oleh Bagshaw, et al.⁹ Pasien yang berhasil melewati fase syok mencapai homeostasis mediator proinflamasi dan anti-inflamasi secara klasik dalam tiga hari.¹¹ Stabilisasi hemodinamik berikutnya dan pemulihan tekanan onkotik plasma menandai fase flow dengan kembalinya diuresis dan mobilisasi cairan ekstraseluler yang menghasilkan keseimbangan cairan negatif.⁸

Beberapa pasien tidak berespons, tetap berada di fase ebb dan berkembang menjadi *global increased permeability syndrome* (GIPS), yang ditandai dengan tingginya *capillary leak index* (CLI) (dinyatakan sebagai rasio protein C-reaktif atas albumin), dan kelebihan cairan interstisial; *extravascular lung water index* (EVLWI) menetap tinggi, serta tidak ada pencapaian dari late conservative fluid management (LCFM), menyebabkan keseimbangan cairan menjadi positif dan berkembang menjadi kegagalan organ dan kematian.⁸

Resusitasi cairan jumlah besar akan menyebabkan edema berat jaringan dan tanda klinis kelebihan volume. Edema jaringan akan meningkatkan jarak difusi, sehingga mengganggu proses difusi oksigen dan metabolit. Gangguan difusi oksigen yang terganggu dan hipoksia seluler berhubungan dengan hipoksemia arteri.^{8,10} Di sebelah kiri ada PO₂ kapiler rendah dan gradien tekanan untuk difusi oksigen dengan peningkatan jarak difusi menghasilkan PO₂ intraseluler dan mitokondria rendah. Di sebelah kanan, gradien tekanan PO₂ lebih tinggi dan hasil jarak difusi yang lebih pendek menyebabkan nilai PO₂ intraseluler yang lebih tinggi secara signifikan.¹⁰

Edema jaringan juga mengakibatkan gangguan arsitektur jaringan, menghambat aliran darah kapiler dan drainase limfatik, dan mengganggu interaksi sel-sel.¹¹ Efek ini mengganggu organ-organ yang dienkapsulasi, seperti hati dan ginjal, yang kurang memiliki kapasitas untuk menampung volume tambahan tanpa peningkatan tekanan interstisial,

sehingga menyebabkan aliran darah organ yang terganggu.¹² Selain itu, resusitasi dalam volume besar meningkatkan intra-abdominal pressure (IAP), yang selanjutnya mengganggu perfusi ginjal dan hati. Kebocoran kapiler juga secara signifikan berkontribusi pada terjadinya *intraabdominal hypertension* (IAH) dan sindrom kompartemen di abdomen.⁷

Oleh karena itu, pasien yang berespons buruk tetap dalam fase ebb dan berlanjut menuju GIPS, menyebabkan keseimbangan cairan positif, berujung pada gagal organ dan kematian.³ Pasien-pasien ini memerlukan strategi cairan yang restriktif dan bahkan pengeluaran cairan dipandu pemantauan hemodinamik termasuk pengukuran jumlah air paru (*late goal-directed fluid removal* [LGFR]).⁴

Strategi cairan yang restriktif memerlukan penggunaan vasopressor yang lebih besar, resusitasi dengan cairan hiperonkotik (misal albumin 20%) dan inisiasi dini diuretik dan terapi renal replacement.⁸

DE-RESUSITASI: KONSEP “ROSE” PADA PENYAKIT KRITIS

Konsep ROSE diajukan oleh Malbrain, et al,¹³ setelah meninjau hubungan antara keseimbangan cairan positif dan kelebihan cairan dengan hasil akhir penyakit kritis orang dewasa. Pada systematic review atas 1 metaanalisis, 11 uji klinis terkontrol acak, 7 studi intervensi, 24 studi observasional, dan 4 kasus meliputi 19,902 pasien sakit kritis disimpulkan keseimbangan cairan kumulatif setelah satu minggu diterapi di ICU adalah 4,4 L lebih positif pada kelompok pasien yang tidak selamat dibandingkan dengan yang kelompok pasien selamat. Strategi manajemen cairan yang restriktif menghasilkan keseimbangan cairan kumulatif berkurang 5,6 L dibandingkan kontrol setelah satu minggu dirawat di ICU.⁴

Manajemen cairan restriktif dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah dibandingkan strategi manajemen cairan yang lebih liberal (24,7% vs 33,2%; OR, 0,42; 95% CI 0,32-0,55; P <0,0001).¹³ Malbrain, et al, menggabungkan hasil dua penelitian,⁴ disimpulkan bahwa kelompok pasien yang diobati

dengan conservative initial (didefinisikan sebagai cairan masuk <25 mL kg⁻¹ 12–24 jam pertama di ICU) dan late fluid management memiliki hasil akhir terbaik, diikuti oleh mereka yang menerima initial adequate (cairan masuk > 50 mL kg⁻¹ 12–24 jam pertama di ICU) dan *late conservative fluid management* (keseimbangan cairan nol sampai negatif dua hari berturut-turut dalam minggu pertama di ICU). Mortalitas meningkat signifikan pada kelompok late liberal fluid management (yaitu tidak adanya keseimbangan cairan negatif dalam dua hari berturut-turut dalam minggu pertama di ICU).^{4,6}

De-resusitasi diperlukan karena kelebihan cairan secara independen terkait dengan morbiditas dan mortalitas.^{11,18} Konsep ini memiliki empat fase, yaitu: Resusitasi (R), Pengoptimalan (O), Stabilisasi (S), dan Evakuasi (E).^{4,8}

Fase resusitasi (R)

Terjadi dalam beberapa menit karena cedera tubuh parah seperti sepsis, luka bakar, pankreatitis, atau trauma.⁴ Pasien memasuki fase ebb dari syok ditandai dengan tekanan arteri rata-rata (MAP) rendah, cardiac output rendah, dan gangguan mikrosirkulasi yang menyebabkan penurunan perfusi jaringan dan oksigenasi. Cairan harus diberikan pada kecepatan 1 mL/kgBB/jam dalam kombinasi dengan cairan pengganti jika perlu. Pemantauan sangat penting sebelum pemberian cairan. Penggunaan monitor cardiac output non-invasif atau minimal invasif dianjurkan untuk menilai respons cairan.

Fase ini menggambarkan fase ‘R’ atau resusitasi dalam konsep ROSE, dengan prinsip:3 Pertolongan dengan cairan yang diberikan dengan cepat sebagai bolus (4mL/kgBB selama 10–15 menit). Tujuannya adalah manajemen cairan dini yang adekuat, keseimbangan cairan harus positif, dan target resusitasi: MAP >65 mmHg, cardiac index (CI) >2,5 L/mnt/m², pulse pressure variation (PPV) <12%, left end-diastolic area index (LVEDAI) >8cm/m^{4,9,14}

Fase Optimasi (O)

Terjadi dalam beberapa jam; merupakan fase iskemia dan reperfusi. Akumulasi cairan selama

fase ini dilihat sebagai biomarker tingkat keparahan penyakit.¹¹ Metode termodilusi dapat digunakan untuk memantau preload dan EVLWI. Tujuannya adalah untuk memastikan perfusi jaringan cukup dengan titrasi cairan untuk mempertahankan keseimbangan cairan netral: Target: MAP > 65 mmHg, CI > 2,5 L/mnt/m², PPV <14%, LVEDAI 8-12/cm/m², IAP (intraabdominal pressure) dipantau <15 mmHg, abdominal perfusion pressure (APP) dihitung >55 mmHg. Preload dioptimalkan dengan global end-diastolic volume index (GEDVI) 640–800 mL/m².^{4,9}

Fase Stabilisasi (S)

Fase ini berevolusi selama sehari-hari dan cairan diperlukan untuk pemeliharaan dan penggantian kehilangan cairan normal. Tahap ini dilakukan pemantauan berat badan harian, keseimbangan cairan, dan fungsi organ. Cairan untuk pemeliharaan dan penggantian harian untuk mendukung fungsi organ Target: Keseimbangan cairan netral atau negatif; EVLWI <10-12 mL/kgBB predicted body weight (PBW), pulmonary vascular permeability index (PVI) <2,5, IAP <15 mmHg, APP > 55 mmHg, colloid osmotic pressure (COP) > 16-18 mmHg, dan CLI (capillary leak index) <60.^{4,9}

Fase Evakuasi (E)

Setelah tiga tahap pertama ('ROS'), dua hal dapat terjadi: pasien akan pulih dan memasuki fase flow secara spontan dengan evakuasi kelebihan cairan yang telah diberikan sebelumnya. Namun, beberapa pasien tidak mengalami transisi dari fase ebb ke fase flow dan menuju ke arah GIPS dengan akumulasi cairan yang terus berlangsung karena kebocoran kapiler. Pemberian cairan lebih lanjut pada tahap ini menjadi berbahaya. Fase ini membutuhkan pengeluaran cairan secara aktif dari pasien selama beberapa hari hingga berminggu-minggu untuk menyokong pemulihan organ. Tujuannya adalah untuk menjadikan keseimbangan cairan negatif dengan memobilisasi cairan yang terakumulasi dengan late goal directed fluid removal (LGFR), juga disebut sebagai de-resusitasi. Mottonya adalah 'dry lungs are happy lungs'.⁴

MEMULAI DE-RESUSITASI

De-resusitasi harus dipertimbangkan jika cairan berlebih dan akumulasi cairan berdampak negatif pada fungsi organ akhir; de-resusitasi wajib dalam kasus keseimbangan cairan kumulatif positif disertai oksigenasi buruk (P /F rasio <200), peningkatan kebocoran kapiler (PVPI tinggi > 2,5 dan EVLWI > 12 mL kg⁻¹ PBW), peningkatan IAP (> 15 mmHg) dan APP rendah (<50 mmHg), CLI tinggi.¹¹ De-resusitasi secara khusus mengacu pada LGFR, yang melibatkan pengeluaran cairan agresif dan aktif dengan diuretik dan renal replacement therapy. De-resusitasi juga mengacu pada suatu fase setelah resusitasi awal dan stabilisasi; ditandai dengan penghentian terapi invasif dan transisi ke keseimbangan cairan negatif.⁴

BAGAIMANA MELAKUKAN DE-RESUSITASI ?

Dalam studi Cordeman, et al, tahun 2012,²¹ 57 pasien dibandingkan dengan 57 kontrol efek rejimen cairan restriktif dengan keseimbangan cairan negatif menggunakan pendekatan tatalaksana "PAL" diperiksa pada pasien dengan ventilasi mekanis dengan ALI yang mengalami hipoksemia berat, peningkatan EVLWI dan IAP. Terapi PAL satu minggu memiliki efek menguntungkan pada nilai EVLWI, IAP, fungsi organ dan terapi vasopressor, serta menghasilkan durasi ventilasi mekanis lebih pendek (weaning lebih cepat) dan perbaikan mortalitas 28 hari.^{4,9}

Dalam melakukan De-resusitasi, Cordeman, et al,¹¹ menyarankan pendekatan 'PAL', yaitu:

- *Positive end-expiratory pressure* (PEEP) tinggi selama 30 menit (setidaknya sama dengan tekanan intrabdominal) untuk menggerakkan cairan dari alveoli ke interstitium, kemudian
- Pemberian albumin (misalnya 2 x 100 mL albumin 20% selama 60 menit pada Hari 1, kemudian dititrasi ke albumin > 30 g/L) untuk menarik cairan dari interstitium ke dalam sirkulasi
- Infus furosemid dimulai 60 menit setelah pemberian albumin pada dosis 60 mg/jam selama 4 jam, kemudian dititrasi antara 5 dan 20 mg/jam untuk mempertahankan urine

output > 100 mL/jam Pada pasien anuria, continuous renal replacement therapy (CRRT) dapat ditambahkan dengan ultrafiltrasi untuk mendapatkan keseimbangan cairan netral sampai negatif.^{4,9}

World Society of the Abdominal Compartment Syndrome menyarankan menggunakan protokol untuk menghindari keseimbangan cairan kumulatif positif pada pasien sakit kritis, terutama pada mereka dengan atau berisiko IAH, setelah resusitasi akut selesai dan penyebab/source control telah diatasi (Grade 2C). Target keseimbangan cairan nol hingga negatif pada hari ke-3 dan untuk menjaga keseimbangan cairan kumulatif pada hari ke-7 serendah mungkin.

Terapi diuretik atau terapi pengganti ginjal (dalam kombinasi dengan albumin) dapat digunakan untuk memobilisasi cairan pada pasien hemodinamik stabil dengan hipertensi intra-abdomen dan keseimbangan cairan kumulatif positif setelah resusitasi akut selesai dan penyebab/source control telah diatasi (Grade 2D).⁴

PENGHENTIAN PEMBERIAN CAIRAN

Pengeluaran cairan berlebihan harus dihindari karena akan menyebabkan efek buruk. Cairan kumulatif negatif dan hipovolemia dapat menyebabkan hipoperfusi dan hipoksia jaringan.³ Selama minggu pemulihan, perfusi jaringan harus dipelihara dan dipantau dengan LiMON (*Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Jerman*), tonometry lambung (Datex Ohmeda, Helsinki, Finlandia), microdialysis, dll. Fokus pada hepatosplanchnic dan microperfusion dengan pemantauan Central venous oxygen saturation (ScvO₂), *Indocyanine green plasma disappearance rate* (ICG-PDR), intramucosal pH (pHi), dan biomarker.⁴

KESIMPULAN

Sepsis merupakan bentuk disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan disregulasi respon host terhadap infeksi. Sepsis berhubungan

dengan cedera endotel generalisata dan kebocoran kapiler yang membutuhkan tatalaksana berupa resusitasi cairan dengan volume besar. Resusitasi cairan dengan jumlah besar akan menyebabkan edema berat pada jaringan. Terapi cairan intravena dapat menyelamatkan nyawa tetapi mempunyai risiko bervariasi. Klinisi harus memahami hubungan dinamis antara kebocoran kapiler, loading cairan, edema perifer, hipertensi intra-abdominal, dan sindrom kompartemen abdominal. *Late conservative fluid management* dan deresusitasi dapat menjadi langkah penting pada tatalaksana pasien syok. De-resusitasi diperlukan karena kelebihan cairan secara independent terkait dengan morbiditas dan mortalitas. Konsep ini memiliki empat fase, yaitu: Resusitasi (R), Pengoptimalan (O), Stabilisasi (S), dan Evakuasi (E).

DAFTAR PUSTAKA

1. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749–54.
2. Monteiro J, Goraksha S. 'ROSE concept' of fluid management: Relevance in neuroanaesthesia and neurocritical care. *J Neuroanaesth Crit Care* [Internet]. 2017;4(1):10. Available from: <http://www.jnaccjournal.org/text.asp?2017/4/1/10/197435>
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552.
4. Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(5):541–8.
5. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care*. 2014;4:21.
6. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid

balance as a biomarker: Impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2008;12(4):169.

7. Cordemans C, de Laet I, van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Martin G, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intraabdominal pressure: A pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2012;2012(Suppl 1):15. Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/S1/S15>
8. Engel C, Brunkhorst F.M., Bone H.-G., Brunkhorst R., Gerlach H., et al. (2007, February 24). Epidemiology of sepsis in Germany : results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine*. 33: 606 – 618 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323051>
9. Phua J., Koh Y., Du B., Tang Y. Q., Divatia J. V., Tan C. C., et al. (2011, March 25). Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *British Medical Journal* 342:d3245. <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d3245.long>
10. Pradipta I.V., Sandiana A.T., Halimah E., Diantini A., Lestari K., and Abdullah R. (2014, May 1). Microbial and Resistance Profile in Isolate from Adult Sepsis Patients: An Observational Study at an Indonesian Private Hospital during 2009–2012. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*. 19(2); 24 – 29. https://www.researchgate.net/publication/261993441_Microbial_and_Resistance_Profile_in_Isolate_from_Adult_Sepsis_Patients_An_Observational_Study_at_an_Indonesian_Private_Hospital_during_2009-2012
11. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S. M., et al. (2013, February). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012. *Critical Care Journal Volume* 41. Number 2: 580 – 637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>
12. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):107–15.
13. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. *Anestezjol Intens Ter* [Internet]. 2014;46(5):361–80. Available from: <http://czasopisma.viamedica.pl/ait/article/view/40299>
14. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–8.