

Sepsis dan Tata Laksana Berdasar *Guideline* Terbaru

Sepsis and Treatment based on The Newest Guideline

Irvan^{✉*}, Febyan^{*}, Suparto^{*}

*Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta

[✉]Correspondence/ Korespondensi : email.irvan2@gmail.com

ABSTRACT

Sepsis term based on newest guideline is life threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. The usage of SIRS criteria to identify sepsis was considered to be unhelpful. Organ dysfunction is defined as an increase of SOFA score ≥ 2 . And severe sepsis is not used anymore. Septic shock is defined as a subset of sepsis in which underlying circulatory and metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality. In 2016 guidelines, EGDT resuscitation target has been removed, and recommended treatment with at least 30 mL/kg of intravenous crystalloid given in 3 hours or less.

Keywords: *Sepsis; SIRS; Septic shock*

ABSTRAK

Istilah Sepsis menurut konsensus terbaru adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Penggunaan kriteria SIRS untuk mengidentifikasi sepsis dianggap tidak membantu lagi. Kriteria SIRS tidak menggambarkan adanya respon disregulasi yang mengancam jiwa. Disfungsi organ didiagnosis apabila peningkatan skor SOFA ≥ 2 . Dan istilah sepsis berat sudah tidak digunakan. Septik syok didefinisikan sebagai keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan metabolik yang terjadi dapat menyebabkan kematian secara signifikan. Dalam protokol yang dikeluarkan pada tahun 2016, target resusitasi EGDT dihilangkan, dan merekomendasikan terapi cairan kristaloid minimal sebesar 30 ml/kgBB dalam 3 jam atau kurang.

Kata Kunci: *Sepsis; SIRS; Septik syok*

PENDAHULUAN

Berdasarkan buletin yang diterbitkan oleh WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2010, sepsis adalah penyebab kematian utama di ruang perawatan intensif pada negara maju, dan insidensinya mengalami kenaikan. Setiap tahunnya terjadi 750.000 kasus sepsis di Amerika Serikat. Hal seperti ini juga terjadi di negara berkembang, dimana sebagian besar populasi dunia bermukim. Kondisi seperti standar hidup dan higienis yang rendah, malnutrisi, infeksi kuman akan meningkatkan angka kejadian sepsis.¹ Sepsis dan syok septik adalah salah satu penyebab utama mortalitas pada pasien dengan kondisi kritis.² Pada tahun 2004, WHO menerbitkan laporan mengenai beban penyakit global, dan didapatkan bahwa penyakit infeksi merupakan penyebab tersering dari kematian pada negara berpendapatan rendah.¹ Berdasarkan hasil dari Riskesdas 2013 yang diterbitkan oleh Kemenkes, penyakit infeksi utama yang ada di Indonesia meliputi ISPA, pneumonia, tuberkulosis, hepatitis, diare, malaria.³ Dimana infeksi saluran pernafasan dan tuberkulosis termasuk 5 besar penyebab kematian di Indonesia.⁴ Kondisi serupa juga terjadi di negara Mongolia, dimana penyakit infeksi merupakan 10 penyebab kematian tertinggi di negara tersebut. Dan pada suatu penelitian yang diadakan pada tahun 2008, angka kejadian sepsis pada pasien yang masuk ke ICU di RS Mongolia didapatkan dua kali lebih besar dibandingkan dengan angka di negara maju.¹

ISI

Istilah sepsis berasal dari bahasa Yunani “sepo” yang artinya membusuk dan pertama kali dituliskan dalam suatu puisi yang dibuat oleh Homer (abad 18 SM). Kemudian pada tahun 1914 Hugo Schottmuller secara formal mendefinisikan “*septicaemia*” sebagai penyakit yang disebabkan oleh invasi mikroba ke dalam aliran darah. Walaupun dengan adanya penjelasan tersebut, istilah seperti “*septicaemia*”, sepsis, toksemia dan bakteremia sering digunakan saling tumpang tindih.² Oleh karena itu dibutuhkan suatu standar untuk istilah tersebut dan pada tahun 1991, *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) mengeluarkan suatu konsensus mengenai *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsis, dan sepsis berat. Sindrom ini merupakan suatu kelanjutan dari inflamasi yang memburuk dimulai dari SIRS menjadi sepsis, sepsis berat dan septik syok.⁵

Dan pada bulan Oktober tahun 1994 *European Society of Intensive Care Medicine* mengeluarkan suatu konsensus yang dinamakan *sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score* untuk menggambarkan secara kuantitatif dan seobjektif mungkin tingkat dari disfungsi organ. 2 hal penting dari aplikasi dari skor SOFA ini adalah:⁶

1. Meningkatkan pengertian mengenai perjalanan alamiah disfungsi organ dan hubungan antara kegagalan berbagai organ.
2. Mengevaluasi efek terapi baru pada perkembangan disfungsi organ.

Sepsis adalah adanya respon sistemik terhadap infeksi di dalam tubuh yang dapat berkembang menjadi sepsis berat dan syok septik.⁵ Sepsis berat dan syok septik adalah masalah kesehatan utama dan menyebabkan kematian terhadap jutaan orang setiap tahunnya.⁷ Sepsis Berat adalah sepsis disertai dengan kondisi disfungsi organ, yang disebabkan karena inflamasi sistemik dan respon prokoagulan terhadap infeksi.⁸ Syok Septik didefinisikan sebagai kondisi

sepsis dengan hipotensi refrakter (tekanan darah sistolik <90 mmHg, *mean arterial pressure* < 65 mmHg, atau penurunan > 40 mmHg dari ambang dasar tekanan darah sistolik yang tidak responsif setelah diberikan cairan kristaloid sebesar 20 sampai 40 mL/kg).⁹ Kriteria untuk diagnosis sepsis dan sepsis berat pertama kali dibentuk pada tahun 1991 oleh *American College of Chest Physician and Society of Critical Care Medicine Consensus* (Tabel 1).⁵

Tabel 1. Kriteria untuk SIRS, Sepsis, Sepsis Berat, Syok septik berdasarkan Konsensus Konfrensi ACCP/SCCM 1991.⁵

Istilah	Kriteria
SIRS	2 dari 4 kriteria:
	Temperatur > 38 °C atau < 36 °C
	Laju Nadi > 90x/ menit
	Hiperventilasi dengan laju nafas > 20x/ menit atau CO ₂ arterial kurang dari 32 mmHg
	Sel darah putih > 12.000 sel/uL atau < 4000 sel/ uL
Sepsis	SIRS dengan adanya infeksi (diduga atau sudah terbukti)
Sepsis Berat	Sepsis dengan disfungsi organ
Syok septik	Sepsis dengan hipotensi walaupun sudah diberikan resusitasi yang adekuat

Pada tahun 2001, SCCM, ACCP dan *European Society of Critical Care Medicine* (ESICM) merevisi definisi sepsis dan menambahkan tingkat dari sepsis dengan akronim PIRO (*Predisposition, Infection, Response to the infectious challenge, and Organ dysfunction*). Kemudian pada tahun

2016, SCCM dan ESCIM mengeluarkan konsensus internasional yang ketiga yang bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dengan waktu perawatan di ICU dan risiko kematian yang meningkat. Konsensus ini menggunakan skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*) dengan peningkatan angka sebesar 2, dan

menambahkan kriteria baru seperti adanya peningkatan kadar laktat walaupun telah diberikan cairan resusitasi dan penggunaan *vasopressor* pada keadaan hipotensi.² Istilah Sepsis menurut konsensus terbaru adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Penggunaan kriteria SIRS untuk mengidentifikasi sepsis dianggap sudah tidak membantu lagi. Kriteria SIRS seperti perubahan dari kadar sel darah putih, temperatur, dan laju nadi menggambarkan adanya inflamasi (respon tubuh terhadap infeksi atau hal lainnya). Kriteria SIRS tidak menggambarkan adanya respon disregulasi yang mengancam jiwa. Keadaan SIRS sendiri dapat ditemukan pada pasien yang dirawat inap tanpa ditemukan adanya infeksi.¹⁰

Disfungsi organ didiagnosis apabila peningkatan skor SOFA ≥ 2 . Dan istilah sepsis berat sudah tidak digunakan kembali. Implikasi dari definisi baru ini adalah pengenalan dari respon tubuh yang berlebihan dalam patogenesis dari sepsis dan syok septik, peningkatan skor SOFA ≥ 2 untuk identifikasi keadaan sepsis dan penggunaan *quick* SOFA (qSOFA) untuk mengidentifikasi pasien sepsis di luar ICU.² Walaupun penggunaan qSOFA kurang lengkap dibandingkan

penggunaan skor SOFA di ICU, qSOFA tidak membutuhkan pemeriksaan laboratorium dan dapat dilakukan secara cepat dan berulang. Penggunaan qSOFA diharapkan dapat membantu klinisi dalam mengenali kondisi disfungsi organ dan dapat segera memulai atau mengeskalasi terapi.¹⁰ Dan septik syok didefinisikan sebagai keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan selular/metabolik yang terjadi dapat menyebabkan kematian secara signifikan. Kriteria klinis untuk mengidentifikasi septik syok adalah adanya sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan *vasopressor* untuk menjaga *mean arterial pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg, dengan kadar laktat ≥ 2 mmol/L walaupun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat.²

Tabel 2. Skor SOFA¹⁰

Sistem	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg(kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan bantuan pernafasan	< 100 (13.3) dengan bantuan pernafasan
Koagulasi					
Platelet, x10 ³ / ul	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/ dl (umol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiovaskular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin < 5 / dobutamine (ug/kg/min)	Dopamin 5.1-15 / epinefrin ≤ 0,1 / norepinefrin ≤ 0,1 (ug/kg/min)	Dopamin >15 / epinefrin > 0,1 / norepinefrin > 0,1 (ug/kg/min)
Sistem Saraf					
Pusat Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	9-Jun	<6
Ginjal					
Kreatinin, mg/ dl (umol/L)	<1.2 (110)	1,2-1.9 (110- 170)	2.0-3.4 (171- 299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)

Walaupun penggunaan qSOFA kurang lengkap dibandingkan penggunaan skor SOFA di ICU, qSOFA tidak membutuhkan pemeriksaan laboratorium dan dapat dilakukan secara

cepat dan berulang. Penggunaan qSOFA diharapkan dapat membantu klinisi dalam mengenali kondisi disfungsi organ dan dapat segera memulai atau mengeskalasi terapi.¹⁰

Tabel 3. Kriteria qSOFA¹⁰

Laju Nafas ≥ 22x/mnt

Perubahan Status Mental

Tekanan Darah Sistolik ≤ 100 mmHg

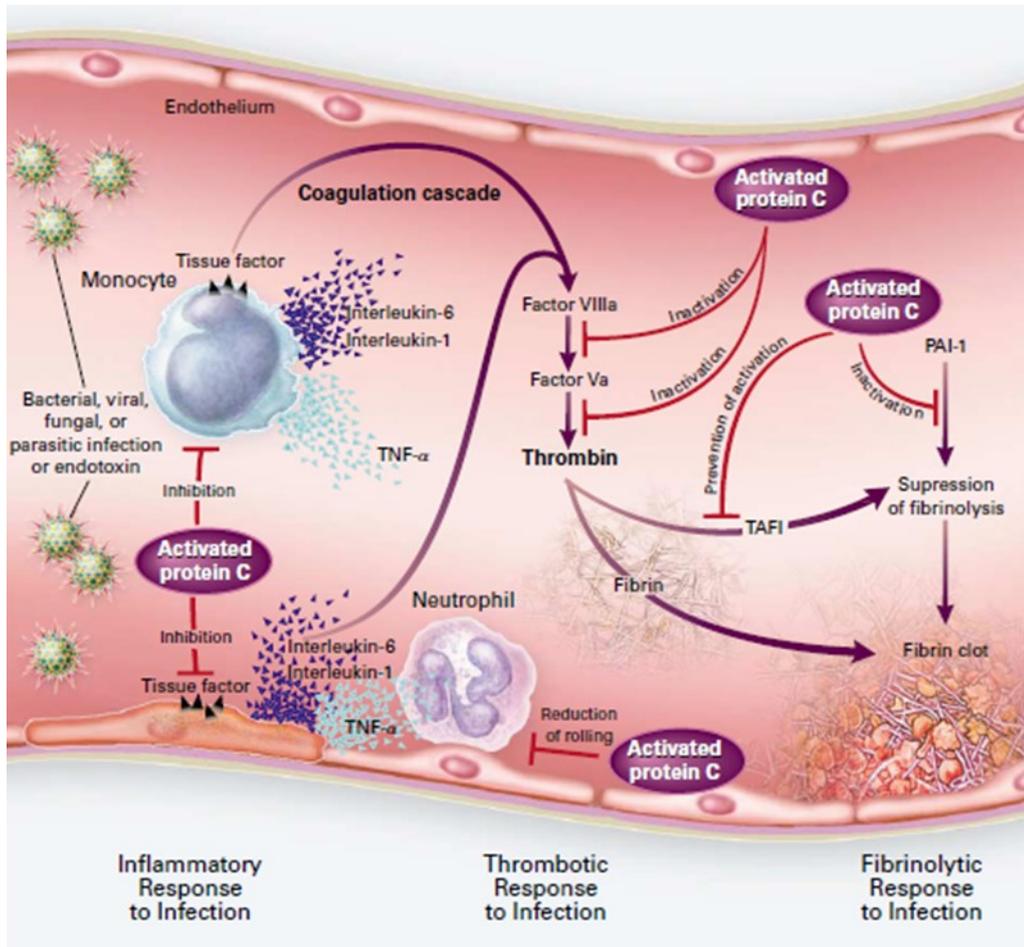
Patofisiologi

Sepsis sekarang dipahami sebagai keadaan yang melibatkan aktivasi awal dari respon pro-inflamasi dan anti-inflamasi tubuh.¹⁰ Bersamaan dengan kondisi ini, abnormalitas sirkular seperti penurunan volume intravaskular, vasodilatasi pembuluh darah perifer, depresi miokardial, dan peningkatan metabolisme akan menyebabkan ketidakseimbangan antara penghantaran oksigen sistemik dengan kebutuhan oksigen yang akan menyebabkan hipoksia jaringan sistemik atau syok.¹¹ Presentasi pasien dengan syok dapat berupa penurunan kesadaran, takikardia, penurunan kesadaran, anuria. Syok merupakan manifestasi awal dari keadaan patologis yang mendasari. Tingkat kewaspadaan dan pemeriksaan klinis yang cermat dibutuhkan untuk mengidentifikasi tanda awal syok dan memulai penanganan awal.¹²

Patofisiologi keadaan ini dimulai dari adanya reaksi terhadap infeksi. Hal ini akan memicu respon neurohumoral dengan adanya respon proinflamasi dan antiinflamasi, dimulai dengan aktivasi selular monosit, makrofag dan neutrofil yang berinteraksi dengan sel endotelial. Respon tubuh selanjutnya meliputi mobilisasi dari isi plasma sebagai hasil dari aktivasi selular dan disrupsi endotelial. Isi Plasma ini meliputi sitokin-sitokin seperti tumor nekrosis faktor, interleukin, caspase, protease, leukotrien, kinin, *reactive oxygen species*, nitrit oksida, asam arakidonat, *platelet activating factor*, dan eikosanoid.⁹ Sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor α , interleukin- 1β , dan interleukin-6 akan mengaktifkan

rantai koagulasi dan menghambat fibrinolisis. Sedangkan Protein C yang teraktivasi (APC), adalah modulator penting dari rantai koagulasi dan inflamasi, akan meningkatkan proses fibrinolisis dan menghambat proses trombosis dan inflamasi.⁸

Aktivasi komplemen dan rantai koagulasi akan turut memperkuat proses tersebut. Endotelium vaskular merupakan tempat interaksi yang paling dominan terjadi dan sebagai hasilnya akan terjadi cedera mikrovaskular, trombosis, dan kebocoran kapiler. Semua hal ini akan menyebabkan terjadinya iskemia jaringan. Gangguan endotelial ini memegang peranan dalam terjadinya disfungsi organ dan hipoksia jaringan global.⁹ (Keterangan lebih lanjut dapat dilihat pada gambar di bawah ini)



Gambar 1. Gambar Rantai Koagulasi dengan dimulainya respon inflamasi, trombosis, dan fibrinolisis terhadap infeksi.⁸

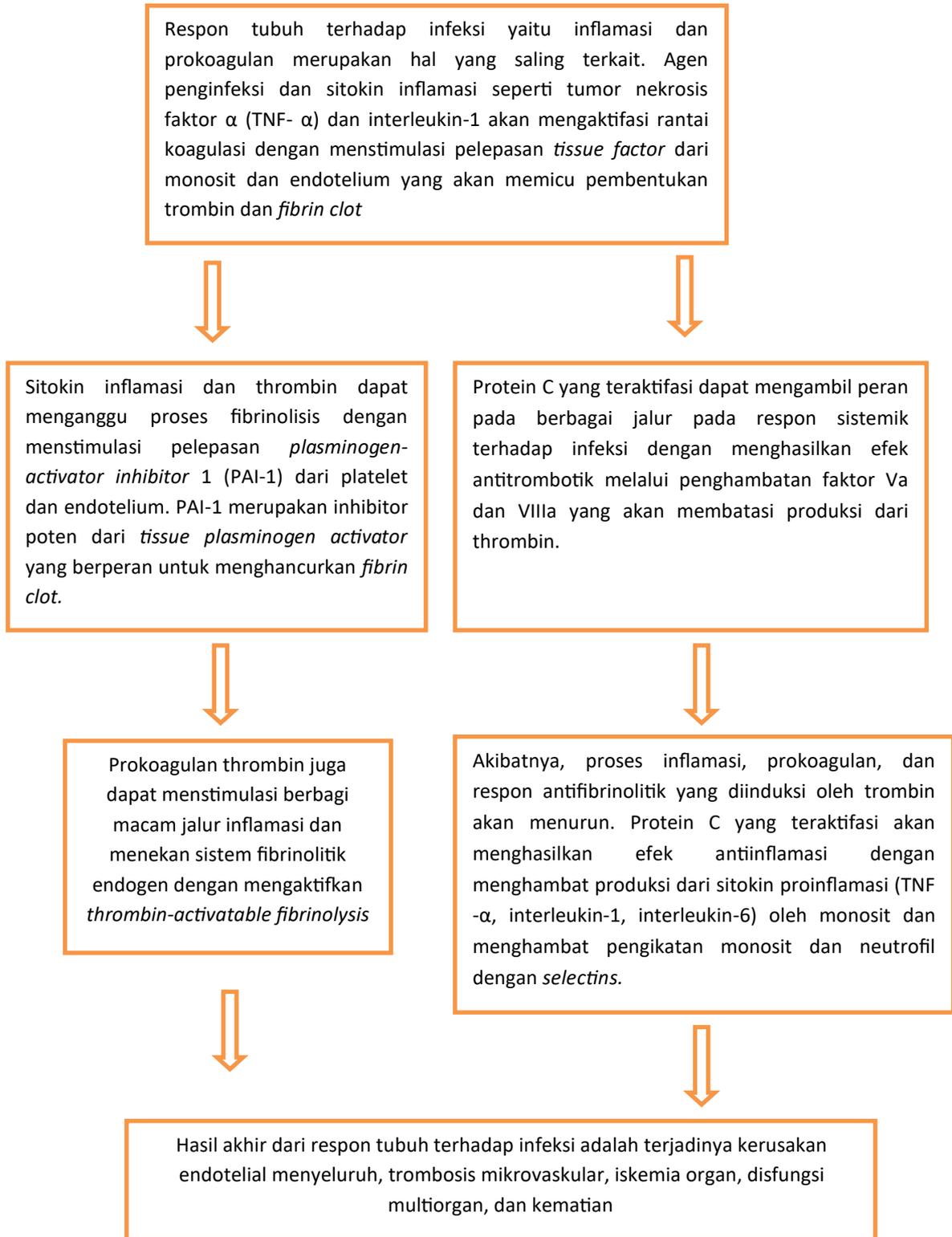


Diagram 1. Gambar Rantai Koagulasi dengan dimulainya respon inflamasi, trombosis, dan fibrinolisis terhadap infeksi.⁸

Penanganan

Tata laksana dari sepsis menggunakan protokol yang dikeluarkan oleh SCCM dan ESICM yaitu “*Surviving Sepsis Guidelines*”. *Surviving Sepsis Guidelines* pertama kali dipublikasi pada tahun 2004, dengan revisi pada tahun 2008 dan 2012. Pada bulan Januari 2017, revisi keempat dari *Surviving Sepsis Guidelines* dipresentasikan pada pertemuan tahunan SCCM dan dipublikasikan di *Critical Care Medicine* dan *Intensive Care Medicine* dimana didapatkan banyak perkembangan baru pada revisi yang terbaru.¹³ Komponen dasar dari penanganan sepsis dan syok septik adalah resusitasi awal, vasopressor/inotropik, dukungan hemodinamik, pemberian antibiotik awal, kontrol sumber infeksi, diagnosis (kultur dan pemeriksaan radiologi), tata laksana suportif (ventilasi, dialisis, transfusi) dan pencegahan infeksi.²

Early Goal-Directed Therapy (EGDT) yang dikembangkan oleh Rivers et al pada tahun 2001 merupakan komponen penting dalam protokol sebelumnya.¹³ Rivers et al mengevaluasi efikasi dari EGDT pada 263 pasien dengan infeksi dan hipotensi atau kadar serum laktat ≥ 4 mmol/L yang dilakukan randomisasi dan diberikan resusitasi standar atau EGDT (133 kontrol dengan 130 EGDT) di ruang IGD sebelum dipindahkan ke ruang ICU. Selama 6 jam di ruang IGD, pasien dengan terapi EGDT mendapatkan terapi cairan, transfusi darah, dan inotropik lebih banyak dibandingkan grup kontrol. Kemudian, selama 6 – 72 jam di ruang ICU setelah mendapatkan terapi EGDT,

kelompok pasien ini memiliki tingkat ScvO₂ dan pH yang lebih tinggi dengan kadar laktat dan defisit basa yang lebih rendah. Skor disfungsi organ lebih baik secara signifikan pada kelompok pasien EGDT. Hal ini juga berhubungan dengan masa inap rumah sakit yang lebih singkat dan penurunan komplikasi kardiovaskular seperti henti jantung, hipotensi, dan gagal nafas akut.⁹

Pada tahun 2014, protokol EGDT ini dibandingkan dengan 3 protokol lain seperti ARISE (Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation), ProMISe (Protocolized Management in Sepsis), dan ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) dan hal ini mengubah rangkaian 6 jam dalam *Surviving Sepsis Guideline* dimana pengukuran tekanan vena sentral dan saturasi oksigen vena sentral tidak dilakukan lagi.² Dalam protokol yang dikeluarkan pada tahun 2016, target resusitasi EGDT telah dihilangkan, dan merekomendasikan keadaan sepsis diberikan terapi cairan kristaloid minimal sebesar 30 ml/kgBB dalam 3 jam atau kurang. Dengan dihilangkannya target EGDT yang statik (tekanan vena sentral), protokol ini menekankan pemeriksaan ulang klinis sesering mungkin dan pemeriksaan kecukupan cairan secara dinamis (variasi tekanan nadi arterial).¹⁴

Hal ini merupakan perubahan yang signifikan, karena pada protokol sebelumnya merekomendasikan bahwa klinisi harus menentukan angka tekanan vena sentral secara spesifik dan ternyata tekanan vena sentral memiliki manfaat terbatas untuk menentukan respon tubuh terhadap pemberian cairan. Protokol ini

menekankan bahwa klinisi harus melakukan teknik “*fluid challenge*” untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari pemberian cairan. Ketika status hemodinamik membaik dengan pemberian cairan, pemberian cairan lebih lanjut dapat dipertimbangkan. Namun pemberian cairan harus dihentikan apabila respon terhadap pemberian cairan tidak memberikan efek lebih lanjut. Maka dari itu, protokol ini telah berubah dari strategi resusitasi kuantitatif ke arah terapi resusitasi yang fokus terhadap kondisi pasien tersebut dengan dipandu pemeriksaan dinamis untuk mengevaluasi respon dari terapi tersebut.¹³ Pemeriksaan lain yang dapat digunakan seperti *carotid doppler peak velocity*, *passive leg raising*, ekokardiografi.²

Karena infeksi menyebabkan sepsis, penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Tingkat kematian akan meningkat dengan adanya penundaan penggunaan antimikroba. Untuk meningkatkan keefektifitas penggunaan antibiotik, penggunaan antibiotik berspektrum luas sebaiknya disertai dengan kultur dan identifikasi sumber penularan kuman.¹⁴ Dan hal ini dilakukan sesegera mungkin. Protokol terbaru merekomendasikan bahwa penggunaan antibiotik harus diberikan maksimal dalam waktu 1 jam. Rekomendasi ini berdasarkan berbagai penelitian yang meunjukkan bahwa penundaan dalam penggunaan antibiotik berhubungan dengan peningkatan resiko kematian.¹³ Penggunaan *vasopressor* yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP ≥ 65 mmHg. Penggunaan cairan yang direkomendasikan adalah cairan

kristaloid dengan dosis 30 ml/kgBB dan diberikan dengan melakukan *fluid challenge* selama didapatkan peningkatan status hemodinamik berdasarkan variabel dinamis (perubahan tekanan nadi, variasi volum sekuncup) atau statik (tekanan nadi, laju nadi).⁷ Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Bernard et al, penggunaan *drotrecogin α* (*Human Activated Protein C*) menurunkan tingkat kematian pada pasien dengan sepsis. Protein C yang teraktivasi akan menghambat pembentukan thrombin dengan menginaktivasi factor Va, VIIIa dan akan menurunkan respon inflamasi.⁸

KESIMPULAN

Sepsis adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa dikarenakan respon tubuh terhadap infeksi yang mengalami disregulasi. Sepsis adalah masalah kesehatan utama di dunia yang menyerang jutaan orang di dunia setiap tahunnya dan menyebabkan kematian pada 1 dari 4 orang.⁷ Pengenalan dan penanganan awal untuk sepsis dan septik syok akan meningkatkan prognosis yang baik. Pengawasan terus menerus terhadap tanda vital, saturasi oksigen, dan jumlah urin yang dihasilkan termasuk pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan akan adanya laktat asidosis, disfungsi ginjal dan hepar, abnormalitas koagulasi, gagal nafas akut harus dilakukan sesegera mungkin pada pasien yang dicurigai menderita sepsis. Pengenalan tanda dan sumber infeksi harus dilakukan secara bersamaan. Dan pemberian antibiotik harus diberikan sesegera mungkin.⁹ Perkembangan dalam dunia kedokteran menawarkan berbagai

hal baru dalam penanganan sepsis. Berbagai penelitian klinis menunjukkan hubungan tidak langsung antara keseimbangan cairan positif dengan angka kematian yang meningkat pada pasien dengan sepsis. Konsep pemberian cairan dengan pengawasan kecukupan cairan dengan penggunaan alat-alat seperti *carotid doppler peak velocity*, *passive leg raising*, dan ekokardiografi makin diterima. Perkembangan metode molekular untuk deteksi infeksi dan target pengobatan (*angiopentin 1*, *Slit2-N*, *sphingosine 1 phosphate*, *histones*) mungkin menghasilkan suatu perubahan di masa depan.²

DAFTAR PUSTAKA

1. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G, Jochberger S, Grander W, Baelan I, et al. Nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. [Internet]. 2010 . [cited 2018 Jan 5]. Available from: URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/11/10-077073/en/>.
2. Mehta Y, Kochar G. Sepsis and septic shock. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*. 2017; 1(1): 3-5.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. 2013. Hal. 65
4. World Health Organization. Indonesia: WHO statistical profile. [Internet]. 2015. [cited 2018 Jan 6]. Available from: URL: <http://www.who.int/gho/countries/idn.pdf?ua=1>
5. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2013; 5(1): 4-11
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707-10.
7. Surviving sepsis campaign 2016
8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa S, Dhainaut JP, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Eng J Med*. 2001; 344 (10): 699-709.
9. Nguyen BH, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of Emergency Medicine*. 2006; 48(1): 28-50.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-10.
11. Rivers, E, Nguyent B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med*. 2001; 345 (19): 1368-77.
12. Dries JD, editors. *Fundamental Critical Care Support*. 5nd ed. Mount Prospect: Third Printing; 2014.
13. Backer D, Dorman T. Surviving sepsis guidelines: a continuous move toward better care of patients with sepsis. *JAMA*. 2017; 317(8): 807-8.
14. Howell MD, Davis AM. Management

of sepsis and septic shock. JAMA.
2017; 317(8): 847-8.