



## **TATALAKSANA SYOK SEPTIK**

**Afidatul Umroh**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,  
Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145

[afidatulumroh8@gmail.com](mailto:afidatulumroh8@gmail.com) (+6282269078394)

### **ABSTRAK**

Sepsis adalah suatu kegawatdaruratan medis dimana respon sistem imun terhadap proses infeksius dapat menyebabkan disfungsi organ fatal hingga kematian. Syok septik adalah komplikasi terburuk sepsis dimana hipotensi terjadi secara persisten atau refraktorik walau pemberian cairan sudah adekuat. Tujuan literature review ini dilakukan untuk membahas seputar penanganan yang tepat pada syok septik. Sumber yang digunakan dalam penulisan ini meliputi 34 artikel yang didapat dengan melakukan literature searching di PubMed NCBI dan 2 buku yang ada dalam rentang publikasi tahun 1994-2020. Literature searching dilakukan dengan menggunakan kata kunci septic shock, therapy, epidemiology, dan risk factor yang disaring dengan ketentuan publikasi tahun 2010-2020. Literature searching ini menghasilkan 861 artikel yang kemudian dipilih 34 artikel. Sumber bacaan yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis dengan metode systematic literature review yang mencakup aktivitas pengumpulan, evaluasi dan pengembangan penelitian dengan fokus topik tertentu. Hasil dari literature review menunjukkan bahwa pemberian cairan secara dini dan adekuat menjadi salah satu kunci untuk penurunan angka mortalitas pada kasus syok septik. Pemberian steroid umum dilakukan namun khasiatnya secara umum masih kontroversial. Administrasi antibiotik secara empiris dianjurkan karena menurunkan angka mortalitas pada beberapa studi. Kerja sama tim dalam penanganan pasien dengan syok septik menjadi kunci untuk penanganan yang sesuai pada pasien.

Kata kunci: epidemiologi; faktor resiko; syok septik; terapi

## **MANAGEMENT OF SEPTIC SHOCK**

### **ABSTRACT**

*Sepsis is an emergency condition where response of systemic immunity toward infectious process may cause fatal organ dysfunction and death. Septic shock is the worst complication of sepsis where hypotension occurs persistently or refractory despite adequate fluid resuscitation. The aim of this literature review is to explain about proper management of septic shock. References which are used in this writing are 34 articles which are collected from PubMed NCBI by doing literature searching and 2 book which are all published in range of year 1994-2020. The keywords which are used for this literature searching are shock, therapy, epidemiology, and risk factor which are also filtered by year of publication in range of 2010-2020. This literature searching yielded 861 article and 34 of them were chosen. The references which has been collected were analyzed by systematic literature review method which include collecting, evaluation, and development of research which certain focii. The results of literature review shows that early and adequate fluid resuscitation is one of the key for successful treatment for septic shock. Steroid administration is commonly done but the benefit of it remains controversial to be accepted generally. Administration of empirical antibiotic is recommended as it shows to lower mortality in some studies. Team work in the management of shock septic is key to properly treat patients.*

Keywords: *epidemiology; risk factor; septic shock; therapy*

## PENDAHULUAN

Sepsis adalah kegawatdaruratan medis dimana imun sistemik tubuh berespon terhadap proses infeksius dalam tubuh yang dapat menyebabkan disfungsi organ fatal dan kematian (Gyawali, Ramakrishna, & Dhamoon, 2019). Syok adalah kegagalan sirkulasi yang mengancam jiwa yang ditandai dengan perfusi jaringan yang tidak adekuat (Seymour & Rosengart, 2015).

Syok septik adalah komplikasi terburuk dari kasus sepsis dengan angka mortalitas yang tinggi (Mahapatra & Heffner, 2020). Dalam perawatan di rumah sakit, mortalitas syok septik masih dalam rentang 30-50%. Pengenalan dini dan implementasi penanganan terbaik untuk kasus ini dapat menurunkan angka mortalitas. Pasien yang selamat dari sepsis dapat mengalami deficit kognitif jangka panjang dan fungsional (Hotchkiss et al., 2016). Kematian akibat sepsis berat mencapai > 200.000 jiwa per tahunnya di US dengan kasus yang terus meningkat tiap tahunnya (Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, & Longo, 2018).

Faktor resiko sepsis adalah diabetes, keganasan, penggunaan kortikosteroid, keadaan immunosupresan, luka bakar, trauma, hemodialisis, dan usia tua (Mahapatra dan Heffner, 2020). Suatu studi juga menunjukkan bahwa syok septik juga dapat terjadi akibat adanya infeksi kandung kemih dan riwayat *coronary artery disease* (CAD) dan *chronic heart failure* (CHF) (Hsiao et al., 2015; Poutsika et al., 2009).

Sepsis terjadi karena adanya proses inflamasi dalam tubuh. Interaksi yang terjadi antara agen penginduksi (misal endotoksin bakteri dan beta-glukan jamur [*pathogen-associated molecular patterns*] atau ATP dan DNA mitokondrial [*damage-associated molecular patterns*]) dengan reseptor-reseptor permukaan sel imun seperti *toll-like receptors* (TLRs), reseptor leptin tipe C, reseptor *nucleotide-binding oligomerization domain – like* (NOD-like) dan reseptor *retinoid acid inducible gene 1* (RIG-1) yang

ada pada monosit, makrofag, *natural killers* dan neutrofil akan merangsang pelepasan sitokin pro-inflamatorik (TNF-alfa, IL-1, dan IL-6), protease, kinin, *reactive oxygen species*, dan nitrit oksida. Sebagai tempat utama terjadinya reaksi tersebut, endotel akan mengalami kerusakan mikrovaskular yang menyebabkannya mengaktifasi kaskade koagulasi dan komplemen yang memperburuk kerusakan yang telah ada berupa kebocoran kapiler (Gyawali et al., 2019; Mahapatra & Heffner, 2020).

Suatu studi menunjukkan bahwa infeksi pada paru dan abdomen menjadi penyebab paling umum penyebab sepsis berat. Infeksi yang mengakibatkan sepsis berat tersebut dapat terjadi akibat infeksi oleh polimikrobia atau hanya satu jenis mikroba. Bakteri Gram negatif menjadi yang paling umum dengan terbanyak akibat infeksi oleh *klebsiella pneumonia* (Huang, Tsai, Tsai, Yu, & Ko, 2015).

Kriteria diagnosis sepsis meliputi temuan 2 atau lebih dari gejala suhu tubuh yang abnormal >38°C <36°C, takikardi >90/menit, takipneu >20/menit, dan jumlah sel darah putih >12x10<sup>9</sup>/L atau <4x10<sup>9</sup>/L. Sepsis berat ditegakkan apabila terjadi disfungsi organ akibat sepsis atau terjadinya hipotensi dan sepsis (Polat, Ugan, Cadirci, & Halici, 2017). Syok septik adalah sepsis dengan hipotensi persisten atau refraktori walaupun resusitasi cairan sudah adekuat (Martin, 2012).

Berdasarkan 3<sup>rd</sup> *International Consensus Definitions*, syok septik adalah keadaan dimana seseorang membutuhkan administrasi terapi vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP) > 65 mmHg dan peningkatan konsentrasi laktat plasma > 2 mmol/L (Singer & Deutschman, CS, Seymour, 2016). Diagnosis klinis untuk keadaan ini umumnya dilakukan dengan temuan berupa tekanan sistolik darah ≤ 90 mmHg atau *mean arterial pressure* (MAP) darah ≤ 65 mmHg atau penurunan > 40 mmHg dari

*baseline* yang telah ditentukan. Tindakan seperti katerisasi arteri pulmonal dan pengawasan saturasi oksigen vena sentral tidak dianjurkan karena diduga dapat menyebabkan disfungsi ventrikel kanan dan ketidakpastiannya dalam mendiagnosis (Seymour & Rosengart, 2015).

Tatalaksana dalam syok septik meliputi pemberian cairan dini dengan jumlah yang optimal, pemantauan pemenuhan kebutuhan cairan, terapi untuk menurunkan laktat plasma, dan pemberian antibiotik secara dini (Worapratya & Wuthisuthimethawee, 2019). Kultur dapat membantu menentukan antibiotik yang akan digunakan. Selain itu, tindakan perawatan lain seperti profilaksis *pressure sore*, pencabutan selang kateter yang tidak dibutuhkan, dan aplikasi teknik aseptik selama perawatan juga penting selama penanganan pasien (Mahapatra & Heffner, 2020). Tujuan ditulisnya artikel ini adalah untuk mengetahui tatalaksana yang tepat untuk menangani syok septik dengan metode *literature review*.

## **METODE**

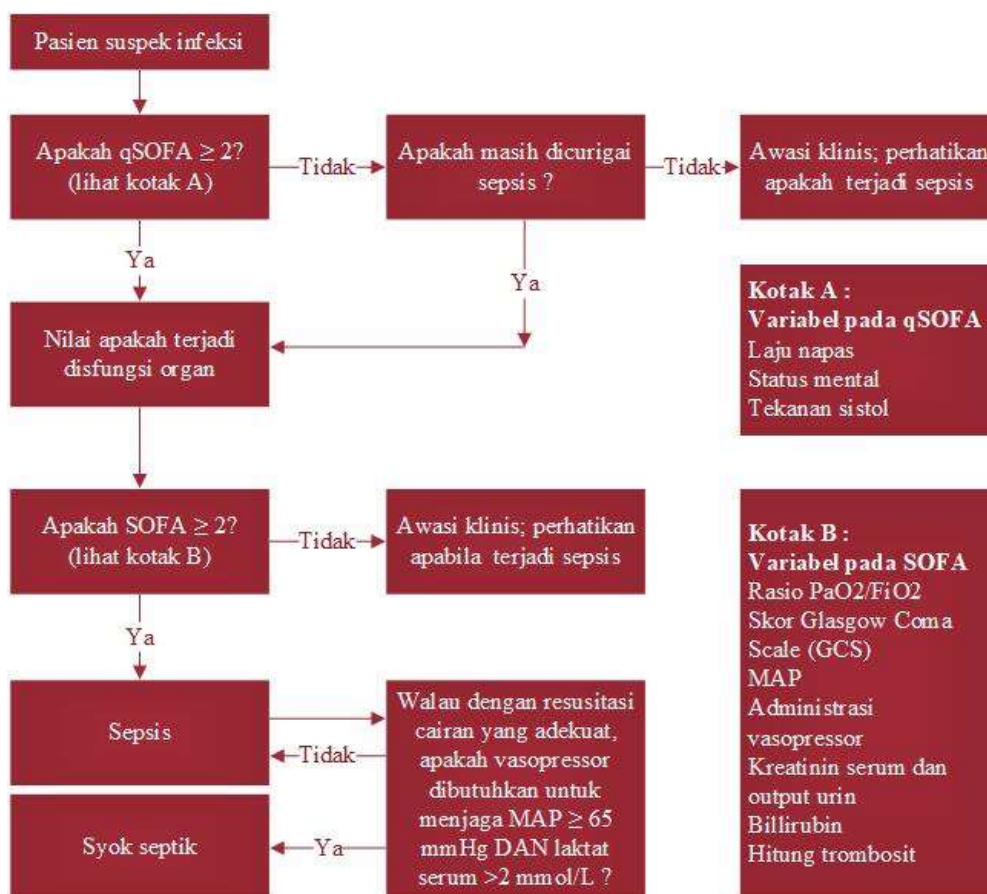
Penulisan artikel ini menggunakan metode *literature review*. Penulisan ini menggunakan sebanyak 34 artikel dari jurnal internasional dan 2 buku yang dipublikasikan dalam rentang tahun 1994-2020. Referensi yang digunakan didapat dengan melakukan *literature searching* dari *database* NCBI dengan kata kunci *septic shock, therapy, epidemiology, dan risk factor* dalam rentang tahun 2010-2020. *Literature searching* ini menghasilkan 861 artikel yang kemudian dipilih 34 artikel. Sumber bacaan yang telah dipilih kemudian dianalisis dengan metode *systemic literature review* yang meliputi pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu.

## **HASIL**

Diagnosis syok septik dapat diketahui dengan menilai variabel-variabel yang telah ditentukan. Variabel tersebut digunakan sebagai penanda adanya kerusakan organ-

organ dalam tubuh akibat adanya reaksi terhadap infeksi. *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) adalah suatu metode untuk menilai secara cepat keadaan pasien yang diduga mengalami infeksi berat. qSOFA mencakup penilaian terhadap kecepatan respirasi, perubahan status mental, dan tekanan darah yang ada pada pasien. Abnormalitas yang ditemui pada variabel-variabel tersebut menempatkan pasien pada prognosis yang lebih buruk bila tidak ditangani secara cepat dan tepat. Penilaian pada variabel-variabel dengan SOFA lebih lanjut akan membantu menentukan adanya kerusakan organ-organ secara lebih menyeluruh (Marik & Taeb, 2017)

Sepsis erat kaitannya dengan vasodilatasi, kebocoran kapiler, dan penurunan efektivitas sirkulasi darah dalam tubuh. Gangguan hemodinamik ini kemudian akan mengganggu perfusi jaringan pada sepsis (Dugar, Choudhary, & Duggal, 2020). Tujuan terapi pada sepsis dan syok septik ialah untuk mengembalikan volume intravaskular, eradikasi infeksi, meningkatkan distribusi oksigen ke jaringan, dan mengembalikan disfungsi organ (Dugar et al., 2020).



Gambar 1. Alur diagnosis syok septik (Singer & Deutschman, CS, Seymour, 2016).

## PEMBAHASAN

Terapi cairan merupakan salah satu kunci penting dalam terapi syok septik. Administrasi bolus kristaloid 30 mL/kg direkomendasikan dalam waktu 3 jam setelah dideteksinya sepsis berat atau syok sepsis (Rhodes, Evans, & Alhazzani, 2017). Namun, pemberian cairan sebanyak ini berpotensi untuk menyebabkan kerusakan organ dan edema interstisial (Marik, Byrne, & van Haren, 2020). Pemberian cairan secara agresif tidak direkomendasikan karena hal ini berhubungan dengan *outcome* yang lebih buruk bagi pasien (Gong, Liu, & Ma, 2018).

Administrasi normal saline umum diberikan pada resusitasi cairan kasus syok septik. Namun keamanan pemberian cairan ini masih

kontroversial. Penggunaan normal saline diketahui dapat menyebabkan asidosis metabolik hiperkloremia dan berhubungan dengan peningkatan kadar marker inflamatorik (Kellum, Song, & Venkataraman, 2004). Selain itu, normal saline juga terbukti dapat menyebabkan koagulopati pada pasien yang menjalani operasi aorta dan pendarahan pada hewan coba (Kellum, Song, & Almasri, 2006; Waters et al., 2001).

Pemberian cairan kristaloid menunjukkan hasil yang lebih baik pada pasien dengan sakit serius (Semler, Self, & Wanderer, 2018). Pemberian cairan kristaloid juga lebih baik dibandingkan normal saline karena tidak mengganggu fungsi ginjal (Brown, Wang, & Coston, 2019). Penggunaan cairan koloid seperti

hydroxyethyl starch terbukti meningkatkan angka mortalitas dibanding dengan administrasi normal saline. Sehingga administrasi jenis cairan ini tidak direkomendasikan lagi (Varon & Baron, 2019).

Resusitasi cairan dinilai adekuat apabila *pulmonary artery wedge pressure*  $\geq$  12mmHg atau tekanan vena sentral  $\geq$  8 mmHg (Fauci et al., 2018). Selain itu, pengamatan pada level laktat juga dapat dilakukan untuk tuntunan resusitasi. kadar laktat plasma yang tinggi ( $>4$  mmol/L) mengindikasikan terjadinya hipoksia jaringan, percepatan glikolisis, atau gagal hati (Jansen, van Bommel, Schoonderbeek, & Al, 2010).

Pasien yang telah diresusitasi cairan namun masih menampilkan gejala hipoperfusi diharuskan untuk diberikan agen vasoaktif (Sacha, Bauer, & Lat, 2019). Administrasi agen vasoaktif membantu perfusi pada syok septik. Agen ini bekerja dengan menstimulasi kontraktilitas kardiak dan/ vasokonstriksi sirkulasi perifer, bergantung pada mekanisme obat yang digunakan (Varon & Baron, 2019).

Norepinephrine dan dopamin adalah agen vasoaktif yang dahulu direkomendasikan dalam tatalaksana syok septik. Norepinephrine adalah katekolamin endogen yang menstimulasi reseptor alfa dan beta. Sedangkan dopamin adalah katekolamin endogen yang menstimulasi reseptor alfa, beta, dan dopamin (Varon & Baron, 2019).

Sebuah *Cochrane Systematic Review* menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dari angka mortalitas dalam 28 hari pada pasien yang diterapi dengan dopamin atau norepinephrine (Mullner, Urbanek, & Havel, 2004).

Suatu studi menunjukkan administrasi dopamin menyebabkan peningkatan angka kejadian *tachyarrythmia*. (Backer, Biston, & Devriendt, 2010). Sehingga pemberian norepinephrine lebih direkomendasikan untuk menghindari reaksi kardiovaskular (Xu & Peter, 2011).

Norepinephrine dinilai lebih baik dalam menangani hipotensi pada syok septik (Marik dkk., 1994). Suatu studi retrospektif menunjukkan bahwa administrasi 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  selama lebih dari 1 jam mampu menyelamatkan hingga 40% dari mortalitas di 28-hari pertama. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian norepinephrine dosis tinggi dapat berguna pada pasien dengan hipotensif berat (Auchet, Regnier, & Girerd, 2017).

Administrasi dini dan pemilihan antibiotik yang tepat menjadi faktor penentu keselamatan pasien pada syok septik. Selain kematian, penundaan administrasi antibiotik juga menyebabkan bertambahlamanya waktu rawat pasien, kerusakan paru secara akut, kerusakan ginjal, dan perburukan disfungsi organ akibat perburukan respon inflamatorik (Bagshaw, Lapinsky, & Dial, 2009; Garnacho-Montero, Aldabo-Pallas, & Garnacho-Montero, 2006; Harmankaya, Oreskov, & Burcharth, 2020; Iscimen, Cartin-Ceba, & Yilmaz, 2008). Namun suatu meta-analisis menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan signifikan untuk angka mortalitas antara kelompok pasien yang diadministrasikan antibiotik dalam 1 jam dengan kelompok pasien yang diberikan 3 jam setelah ditemukan syok septik (Sterling, Miller, & Pryor, 2015).

Pemilihan terapi antimikrobial empiris yang tepat perlu mempertimbangkan faktor-faktor seperti umur, berat badan,

alergi, terapi immunosupresif, disfungsi organ (renal atau hati), dan terapi antibiotik yang dijalankan dalam waktu dekat. Pertimbangan lain seperti adanya infeksi oleh patogen multi-drug resistance (akibat paparan antibiotik sebelumnya), ekologi lokal, dan pola resistensi (Ulldemolins, Nuvials, & Palomar, 2011).

Pemilihan antibiotik juga didasarkan untuk eradikasi lebih banyak jenis patogen dan kemampuannya dalam penetrasi jaringan (Jones & Puskarich, 2014). *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) menyarankan untuk dilakukannya pemberian 2 agen aktif melawan basil gram negatif untuk meningkatkan kemungkinan penggunaan obat yang efektif (IDSA Sepsis Task Force, 2018).

Dalam penanganannya, syok septik membutuhkan kerjasama dari suatu tim yang terdiri atas tenaga interprofesional dan perawat. Diagnosis dan resusitasi dini akan sangat membantu menangani syok septik. Pemilihan cairan yang tepat untuk mempertahankan tekanan perfusi adekuat juga membutuhkan pertimbangan yang matang. Kelainan lain seperti diabetes, ginjal, atau gagal hati juga harus ditangani. Terapi yang bersifat menekan kemampuan kerja imun harus dihentikan. Perawat harus turut mencegah terjadinya *deep vein thrombosis* dan ulserasi akibat tekanan pada pasien. Pengawasan kateter akan infeksi dan pelepasannya saat sudah tidak diguankan juga harus dilakukan. Jika hasil kultur tersedia, farmasis berperan dalam pemilihan antibiotik yang tepat. Selain penanganan yang menyerluruh tersebut, implemntasi prinsip aseptip setiap menangani pasien juga harus dilakukan (Mahapatra & Heffner, 2020).

## SIMPULAN

Pemberian cairan secara dini yang adekuat menjadi salah satu kunci untuk menurunkan angka mortalitas pada syok septik. Administrasi vasopressor baik diberikan untuk pasien yang kurang responsif terhadap pemberian cairan. Pemilihan regimen antibiotik secara empiris dilakukan untuk membantu menurunkan angka mortalitas. Penanganan syok septik tidak hanya membutuhkan tenaga dari 1 jenis bidang keahlian, namun perlu intervensi dari berbagai bidang professional pula.

## DAFTAR PUSTAKA

- Auchet, T., Regnier, M., & Girerd, N. (2017). Outcome of Patients with Septic Shock and high-dose Vasopressor Therapy. *Annals of Intensive Care*, 7(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0261-x>
- Backer, D., Biston, P., & Devriendt, J. (2010). Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*, 362, 779–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118>
- Bagshaw, S., Lapinsky, S., & Dial, S. (2009). Acute Kidney Injury in septic Shock : Clinical Outcomes and Impact of Duration of Hypotension Prior to Initiation of Antimicrobial Therapy. *Intensive Care Med*, 35(5), 871–881. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1367-2>
- Brown, R., Wang, L., & Coston, T. (2019). No TitleBalanced Crystalloids Versus Saline in Sepsis : A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,

- 200(12), 1487–1495.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0557OC>
- Dugar, S., Choudhary, C., & Duggal, A. (2020). Sepsis and Septic Shock : Guideline-based Management. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*, 87(1), 53–64.  
<https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.18143>
- Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., & Longo, D. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill Professional.
- Garnacho-Montero, J., Aldabo-Pallas, T., & Garnacho-Montero, C. (2006). Timing of Adequate Antibiotic Therapy is a Greater Determinant of Outcome Than Are TNF and IL-10 Polymorphism in Patients with Sepsis. *Crit Care*, 10(4), R1111.  
<https://doi.org/10.1186/cc4995>.
- Gong, Y., Liu, J., & Ma, P. (2018). Early Fluid Loading for Septic Patients : Any Safety Limit Needed? *Chinese Journal of Traumatology = Zhonghua Chuang Zhang Za Zhi*, 21(1), 1–3.  
<https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.06.005>
- Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. (2019). Sepsis : The Evolution in Definition, Pathophysiology, and Management. *SAGE Open Medicine*, 7.  
<https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
- Harmankaya, M., Oreskov, J., & Burcharth, J. (2020). The Impact of Timing of Antibiotics on in-hospital Outcomes After Major Emergency Abdominal Surgery. *Eur J Trauma Emerg SURg*, 46(1), 221–227.  
<https://doi.org/10.1007/s00068-018-1026-4>
- Hotchkiss, R., Moldawer, L., Opal, S., Reinhart, K., Turnbull, I., & Vincent, J. (2016). Sepsis and Septic Shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>
- Hsiao, C., Yang, H., Chang, C., Lin, H., Wu, C., Hsiao, M., ... Wu, T. (2015). Risk Factors for Development of Septic Shock in Patients with Urinary Tract Infection. *BioMed Research International*.  
<https://doi.org/10.1155/2015/717094>
- Huang, C., Tsai, Y., Tsai, P., Yu, C., & Ko, W. (2015). Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan. *Medicine*, 94(47), e2136.  
<https://doi.org/MD.0000000000002136>
- IDSAs Sepsis Task Force. (2018). Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*, 66(10), 1631–1635.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cix997>
- Iscimen, R., Cartin-Ceba, R., & Yilmaz, M. (2008). Risk Factors for the Development of Acute Lung Injury in Patients with Septic Shock : An Observational Cohort Study. *Crit Care Med*, 36(5), 1518–1522.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b0>

13e31816fc2c0.

12.84

- Jansen, T., van Bommel, J., Schoonderbeek, F., & Al, E. (2010). Early Lactate-guided Therapy in Intensive Care Unit Patients: A multicenter, open-label, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, *182*(6), 752–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC>
- Jones, A., & Puskarich, M. (2014). The Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Ann Emerg Med*, *63*(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.08.004>
- Kellum, J., Song, M., & Almasri, E. (2006). Hyperchloremic Acidosis Increases Circulating Inflammatory Molecules in Experimental Sepsis. *Chest*, *130*(4), 962–967. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962>
- Kellum, J., Song, M., & Venkataraman, R. (2004). Effects of Hyperchloremic Acidosis on Arterial Pressure and Circulating Inflammatory Molecules in Experimental Sepsis. *Chest*, *125*(1), 243–248. <https://doi.org/10.1378/chest.125.1.243>
- Mahapatra, S., & Heffner, A. (2020). *Septic Shock (Sepsis)*. Finlandia: StatPearls Publishing.
- Marik, P., Byrne, L., & van Haren, F. (2020). Fluid Resuscitation in Sepsis : The Great 30 mL per Kg Hoax. *Journal of Thoracic Disease*, *12*(Suppl 1), S37–S47. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.84>
- Marik, P., & Taeb, A. (2017). SIRS, qSOFA and New Sepsis Definition. . . *Journal of Thoracic Disease*, *9*(4), 943–945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
- Martin, G. (2012). Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock : Changes in Incidence, Pathogens, and Outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *10*(6), 701–706. <https://doi.org/10.1586/eri.12.50>
- Mullner, M., Urbanek, B., & Havel, C. (2004). Vasopressors for Shock. *Cochrane Database Syst Rev*, (3), CD003709. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003709.pub2>
- Polat, G., Ugan, R., Cadirci, E., & Halici, Z. (2017). Sepsis and Septic Shock : Current Treatment Strategies and New Approaches. *The Eurasian Journal of Medicine*, *49*(1), 53–58. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2017.17062>
- Poutsiaka, D., Davidson, L., Kahn, K., Bates, D., Snyderman, D., & Hibberd, P. (2009). Risk Factors for Death AFTER Sepsis in Patients Immunosuppressed Before the Onset of Sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *41*(6–7), 469–479. <https://doi.org/10.1080/00365540902962756>
- Rhodes, A., Evans, L., & Alhazzani, W. (2017). Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intensive*

- Care Med*, 43(3), 304–377.  
<https://doi.org/0.1007/s00134-017-4683-6>
- Sacha, G., Bauer, S., & Lat, I. (2019). Vasoactive Agent Use in Septic Shock : Beyond First-line Recommendation. *Pharmacotherapy*, 39(3), 369–381.  
<https://doi.org/10.1002/phar.2220>
- Semler, M., Self, W., & Wanderer, J. (2018). SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group : Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*, 378(9), 829–839.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoal711584>
- Seymour, C., & Rosengart, M. (2015). Septic Shock : Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 314(7), 708–717.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.7885>
- Singer, M., & Deutschman, CS, Seymour, C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sterling, S., Miller, W., & Pryor, J. (2015). The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock : A Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med*, 43(9), 1907–1915.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000001142>
- Ulldemolins, M., Nuvials, X., & Palomar, M. (2011). Appropriateness is Critical. *Crit Care Clin*, 27(1), 35–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.09.007>
- Varon, J., & Baron, R. (2019). A Current Appraisal of Evidence for the Approach to Sepsis and Septic Shock. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 6.  
<https://doi.org/10.1177/2049936119856517>
- Waters, J., Gottlieb, A., Schoenwald, P., Popovich, M., Sprung, J., & Nelson, D. (2001). Normal Saline Versus Lactated Ringer’s Solution for Intraoperative Fluid Management in Patients Undergoing Abdominal Aortic Aneurysm Repair : An Outcome Study. *Anesth Analg*, 93(4), 817–822.  
<https://doi.org/10.1097/00000539-200110000-00004>
- Worapratya, P., & Wuthisuthimethawee, P. (2019). Septic Shock in the ER : Diagnostic and Management Challenges. *Open Access Emergency Medicine : OAEM*, 11, 77–86.  
<https://doi.org/10.2147/OAEM.S166086>
- Xu, B., & Peter, O. (2011). Dopamine Versus Noradrenaline in Septic Shock. *The Australasian Medical Journal*, 4(10), 571–574.  
<https://doi.org/10.4066/AMJ.2011.761>

