

DAMPAK KETEPATAN WAKTU TERAPI ANTIBIOTIK PADA HASIL PASIEN DENGAN SEPSIS DAN SYOK SEPTIK

Stevany Angelia¹, Ivans Panduwiguna²
¹RSUD Jati Padang, ²STIKES Buleleng
Email: ste.angelia@gmail.com

ABSTRAK

Terdapat perbedaan pendapat mengenai target waktu terapi antibiotik pada pasien dengan sepsis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik sejak dini mengurangi angka kematian akibat sepsis. Namun, penelitian lain tidak menemukan hubungan antara terapi antibiotik dini dan hasil pengobatan pasien. Terdapat perbedaan pendapat terkait target waktu terapi antibiotik yang tepat pada pasien sepsis yang mendorong kami untuk melakukan *systematic review* untuk mengidentifikasi target waktu penggunaan antibiotik yang terkait dengan hasil yang menguntungkan. Kami melakukan pencarian pada empat data base (PubMed, EMBASE, ScienceDirect, dan Cochrane Library) untuk hasil penelitian cohort (retrospektif dan atau propektif) yang relevan terkait dampak waktu terapi antibiotik yang tepat pada pasien sepsis dan syok sepsis. Kami memasukan 7 penelitian yang sesuai yang melibatkan 19.364 pasien pada semua kelompok sepsis. Empat penelitian memberikan informasi mengenai kesesuaian terapi antibiotik pada 5.870 pasien. Tiga penelitian melaporkan adanya hubungan antara waktu penggunaan antibiotik dan kematian. Ambang waktu yang terkait dengan hasil akhir pasien terdiri dari berbagai batas waktu (1 jam, 125 menit, 3 jam atau 6 jam) dalam 6 penelitian, time to-antibiotik (pemberian dilakukan saat masuk UGD) dalam 1 penelitian. Kesimpulan: Meskipun tiga penelitian sepsis melaporkan adanya hubungan antara pemberian terapi antibiotik dini dan *outcome* pasien, matriks waktu pemberian antibiotik bervariasi secara signifikan antar penelitian dan tidak ada batasan waktu pasti yang muncul.

Kata Kunci: Sepsis, Syok Sepsis, Terapi Antibiotik

ABSTRACT

There are different opinions regarding the target timing of antibiotic therapy in patients with sepsis. Some studies have shown that early antibiotic administration reduces mortality from sepsis. However, other studies have found no association between early antibiotic therapy and patient outcomes. Differences in opinion regarding the appropriate target timing of antibiotic therapy in patients with sepsis prompted us to conduct a systematic review to identify the target timing of antibiotic use associated with favorable outcomes. We searched four databases (PubMed, EMBASE, ScienceDirect, and Cochrane Library) for relevant cohort studies (retrospective and/or

prospective) on the impact of appropriate timing of antibiotic therapy in sepsis and sepsis shock patients. We included 7 suitable studies involving 19,364 patients in all sepsis groups. Four studies provided information on the appropriateness of antibiotic therapy in 5,870 patients. Three studies reported an association between timing of antibiotic use and mortality. The time thresholds associated with patient outcomes consisted of various time limits (1 hour, 125 minutes, 3 hours or 6 hours) in 6 studies, time-to-antibiotic (administration at UGD admission) in 1 study. Conclusion: Although three sepsis studies reported an association between early administration of antibiotic therapy and patient outcomes, the time-to-biotics matrix varied significantly between studies and no definitive time limits emerged.

Keywords: Sepsis, Septic Shock, Antibiotic Therapy

LATAR BELAKANG

Perkiraan di dunia kejadian sepsis saat ini menunjukkan 49 juta kasus terjadi setiap tahunnya dengan sekitar 11 juta kematian. Kasus sepsis menyebabkan kematian sekitar 10% dan lebih dari 40% pada pasien syok septic [1]. Antibiotika menjadi bagian penting dalam dunia pengobatan, Terdapat pro dan kontra mengenai target waktu terapi antibiotik pada pasien dengan sepsis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik sejak dini mengurangi angka kematian akibat sepsis [2–7]. Namun, penelitian lain tidak menemukan hubungan antara terapi antibiotik dini dan hasil pengobatan pasien [8–12]. Muncul beberapa pendapat mengenai waktu pemberian antibiotik yang tepat dalam beberapa kasus khususnya pasien dengan adanya tindakan. hal ini mendorong kami untuk meninjau literatur mengenai ketepatan waktu terapi antibiotik pada hasil pasien dengan sepsis dengan tujuan untuk mengidentifikasi target waktu penggunaan antibiotik yang terkait dengan hasil yang menguntungkan.

METODE PENELITIAN

Strategi pencarian

Pencarian literatur dilakukan pada 17 Januari 2024 di PubMed, EMBASE, ScienceDirect, dan Cochrane Library untuk studi relevan yang diterbitkan 5 tahun terakhir dan dalam bahasa Inggris. Kami juga meninjau daftar referensi artikel untuk studi tambahan yang relevan. Kriteria pencarian menggunakan istilah Judul Subyek Medis sebagai berikut: (sepsis ATAU sepsis berat ATAU syok sepsis) DAN (agen antimikroba ATAU agen antibakteri ATAU antibiotik) DAN (Faktor waktu ATAU waktu pengobatan ATAU waktu penggunaan antibiotik ATAU waktu).

Ekstraksi data dan kriteria kelayakan

Dua penulis (S.A dan I.P) secara independen meninjau artikel yang dipilih untuk penyaringan teks lengkap sesuai kriteria kelayakan. Kami memasukkan

penelitian pada pasien dewasa (≥ 18 tahun) dengan sepsis, sepsis berat, atau syok sepsis sebagaimana didefinisikan dalam definisi Konferensi Konsensus ACCP/SCCM tahun 1991 [13] (diberi label secara retrospektif sebagai Sepsis-1), Konferensi Definisi Sepsis Internasional SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS tahun 2001 [14] (diberi label secara retrospektif sebagai Sepsis-2), Definisi Konsensus Internasional Ketiga untuk Sepsis dan Syok Septik (Sepsis-3) [15]. Analisis dampak waktu terapi antibiotik pada subkelompok pasien sepsis, kami berasumsi bahwa pasien dengan “sepsis berat” (menurut Sepsis-1 dan Sepsis-2) dan pasien dengan “sepsis” (menurut Sepsis-3). Studi yang memenuhi syarat mencakup studi kohort observasional, dan analisis kumpulan data prospektif yang memberikan informasi mengenai waktu terapi antibiotik. Kami mengecualikan penelitian pada hewan, laporan kasus, studi kasus, meta-analisis, editorial dan surat kepada editor.

Karakteristik Study

Kami mencatat informasi mengenai pemilihan pasien, kriteria inklusi, durasi dan jangka waktu penelitian, lokasi (unit gawat darurat versus unit perawatan intensif versus bangsal), desain penelitian dan jumlah total pasien di setiap tingkat keparahan sepsis. Kami juga mengekstraksi data mengenai karakteristik penelitian penting lainnya seperti titik setel (yaitu waktu nol), batas waktu atau interval yang digunakan untuk menilai waktu dan dampak terapi antibiotik, penilaian kelayakan terapi antibiotik, dan titik akhir penelitian. Kriteria yang digunakan untuk analisis kelayakan antibiotik didasarkan pada secara invitro kerentanan patogen penyebab dalam kasus infeksi yang terdokumentasi secara mikrobiologis atau berdasarkan pedoman manajemen terapi antibiotik dalam kasus infeksi yang terdokumentasi secara klinis [16].

Analisis subkelompok

Kami melakukan analisis subkelompok untuk menyelidiki efek strata keparahan sepsis (sepsis versus syok sepsis) pada titik akhir penelitian. Kami

juga melakukan analisis stratifikasi post-hoc terhadap penelitian yang membahas kelayakan pemberian antibiotik.

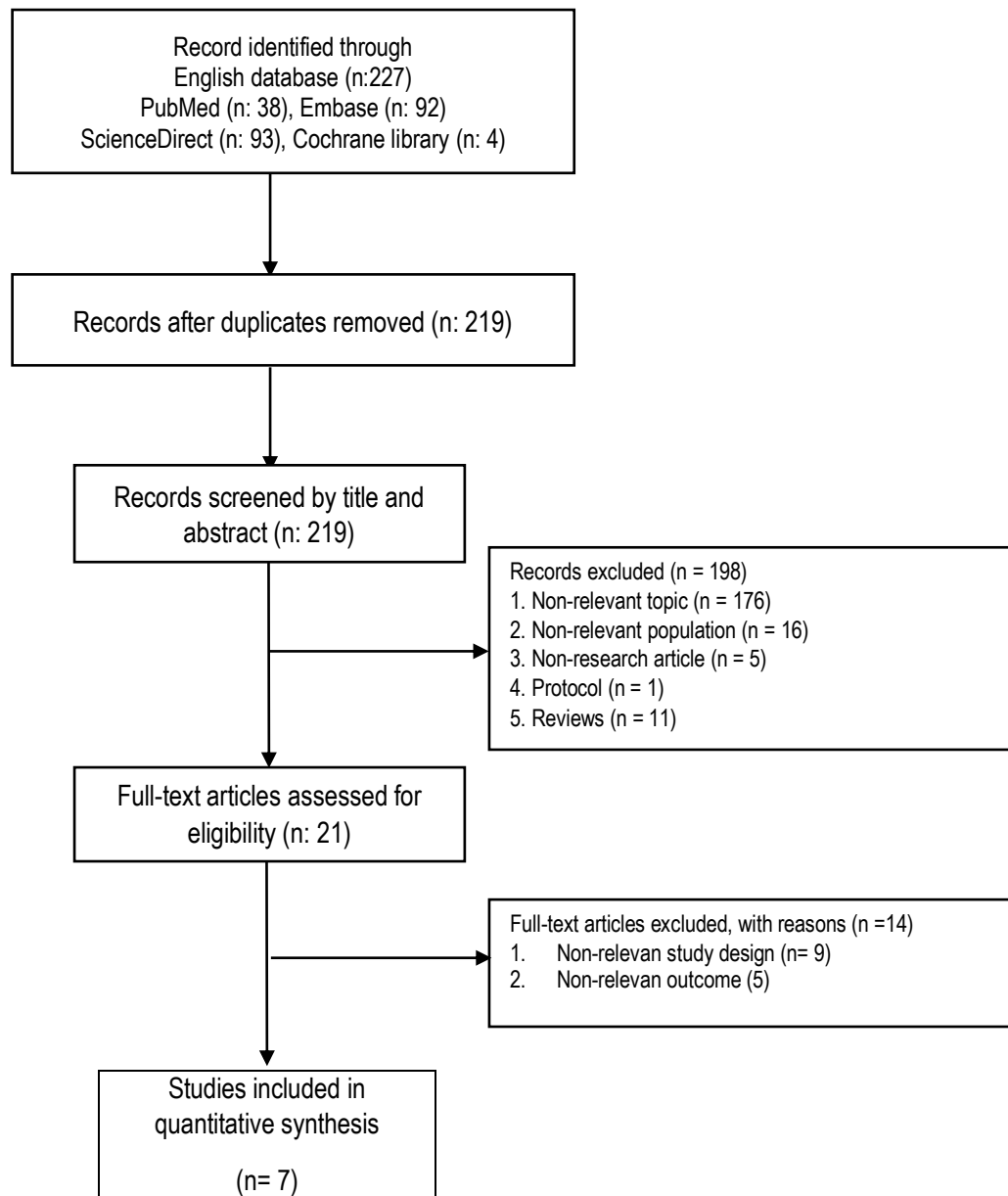
Ukuran hasil

Hasil utamanya adalah semua penyebab kematian pada titik waktu yang dilaporkan dalam penelitian ini. Hasil sekunder termasuk masuk ke ICU, lama rawat di ICU atau rawat inap (LOS), perkembangan dari sepsis/sepsis berat menjadi syok sepsis dan kematian pada jangka waktu tertentu (satu, tiga atau dua belas bulan) setelah keluar dari rumah sakit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemilihan studi

Gambar 1 menunjukkan diagram alir pemilihan studi. Kami menyaring abstrak dari 219 penelitian dan memilih 21 artikel untuk diseleksi secara teks lengkap. Kami memasukkan 7 penelitian untuk diriview, 7 penelitian yang dimasukkan merupakan kohort observasional (retrospektif: 2 penelitian [17,18], prospektif: 5 penelitian [19–23]).



Gambar 1
Hasil Pencarian Literatur

Karakteristik studi

Tabel 1 menunjukkan ringkasan dari 7 studi yang disertakan 19.364 pasien. Durasi rata-rata studi adalah 2,1 tahun. Titik setel atau “waktu nol”, batas waktu

(1, 3, 6, 12, 24 atau 48 jam) dan interval waktu (kenaikan per jam hingga 24 jam) yang digunakan untuk menilai waktu terapi antibiotik sangat bervariasi antar penelitian. Lokasinya adalah unit gawat darurat di 5 studi, ICU di 2 studi. Syok septis dan sepsis dengan atau tanpa disfungsi organ masing-masing terjadi pada 19.090 pasien, 274 pasien masuk pada klasifikasi sepsis berat. Dalam dua studi [21,23] dengan sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis dikelompokkan bersama. Semua studi kecuali satu penelitian menggunakan titik akhir kematian, yang merupakan angka kematian yang disesuaikan [17], kematian kasar karena semua (Abe *et al.*, 2019; Castaño *et al.*, 2019; Ascuntar, Mendoza and Jaimes, 2020; Ko *et al.*, 2020; Husabø *et al.*, 2021) *al.*, 2020; Husabø *et al.*, 2021) dan kombinasi angka kematian yang disesuaikan dan tidak disesuaikan pada satu penelitian [22]. Titik waktu untuk menilai mortalitas adalah akhir masa rawat ICU atau rumah sakit pada 2 penelitian [20,21], hari ke 28 atau hari ke 30 pada 1 penelitian [22], berbagai titik waktu pada 3 penelitian [18,19,23] dan satu tahun pada satu penelitian [17]. Dampak ketepatan waktu terapi antibiotik terhadap kematian dalam 3 penelitian [17–19] penggunaan antibiotik dikaitkan dengan kematian di rumah sakit 3 penelitian [19–21]. Ambang waktu yang terkait dengan hasil akhir pasien terdiri dari berbagai batas waktu (1 jam, 125 menit, 3 jam atau 6 jam) dalam 6 penelitian [18–23], time to-antibiotik (pemberian dilakukan saat masuk IGD) dalam 1 penelitian [17]. Kedatangan atau registrasi di unit gawat darurat (ED) diidentifikasi sebagai waktu nol dalam 6 penelitian [17–20,22,23], dimana 1 diantaranya melaporkan hubungan antara batas waktu dan hasil akhir pasti (Ko *et al.*, 2020) multivariabel [19].

Tabel 1. Hasil karakteristik penelitian

Penulis (Tahun)	Lokasi	Desin Penelitian	Jumlah Pasien	Klasifikasi Menurut Tingkat Keparahan	Titik Setel Untuk Menilai Terapi Antibiotik	Batasan Waktu dan Interval	Primary Outcome	Penilaian Terapi Antibiotik	Temuan Utama
[21]	ICU	Prospective Observational	1124	Severe Sepsis (421) Syok sepsis (703)	Pengenalan sepsis di UGD, bangsal atau ICU	0–60, 61–120, 121–180, 181–240, 241–360, 361–1440 menit dan variabel kontinu	Kematian di rumah sakit	Tidak	Tidak ada hubungan antara waktu pemberian antibiotik (1jam atau 3 jam atau waktu sebagai variabel kontinu) dan kematian dirumah sakit
[20]	UGD dan ICU	Prospective Observational Cohort Study	2454	Sepsis, syok sepsis (869)	Masuk ke UGD	1 jam, 3 jam	Kematian di rumah sakit	Ya (76,5%)	Tidak ada hubungan antara pemberian antibiotik dalam 1 jam atau 3 jam dan kematian dirumah sakit
[23]	UGD	Prospective Cohort Study	705	Severe sepsis (632) Septic shock (73)	Masuk ke UGD	Setiap jam (rentang waktu tidak ditentukan)	Kematian rawat inap dan panjang tinggal di rumah sakit	Ya (75% - 85,6% tergantung pad kriteria yang digunakan)	Tidak ada hubungan antara keterlambatan pemberian antibiotik setiap jam dan kematian pasien rawat inap
[18]	UGD	Retrospective Cohort Study	1559	Sepsis (1559)	triase UGD	0-1 jam, 1-2 jam, 2-3 jam, 3-4 jam dan > 4 jam; waktu untuk yang pertama dosis antibiotik	30 hari semua penyebab kematian	Tidak	Tingkat kematian yang lebih rendah ketika diberikan antibiotik antara 2 dan 3 jam setelah masuk UGD dibandingkan dengan <2 jam

[19]	UGD	Prospective Observational Cohort Study	2229	Septic syok (2229)	Triase UGD	0 - 1 h, 1-2 h, 2-3 h, > 3 h and 0-3 h	Kematian di rumah sakit	Ya	Antibiotik dini (<1 jam) dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah di rumah sakit dengan analisis skor kecenderungan. Tidak ada hubungan linear antara keterlambatan per jam dan kematian di rumah sakit
[17]	UGD	Retrospective Cohort Study	10.811	Sepsis dan septik syok (10.811)	kedatangan UGD	Pintu menuju antibiotik waktu, ≤1 jam vs. > 1 jam, ≤1 jam vs. setiap jam setelah jam pertama hingga 6 jam, ≤3 jam vs. > 3 jam	Disesuaikan satu tahun kematian. plus di rumah sakit, 30 hari, 90 hari dan 1 tahun kematian	Tidak	Waktu penggunaan antibiotik (batas waktu 3 jam) dikaitkan dengan peningkatan peluang kematian satu tahun
[22]	UGD	Prospective Cohort Study	482	Kelas tinggi infeksi/sepsis (279), syok septik (203)	kedatangan UGD	0-1 jam, 0-3 jam, setiap jam	Kematian hari ke 7, hari ke 14 dan hari ke 28	Ya (77,8%)	Tidak ada hubungan antara waktu penggunaan antibiotik dan hasil analisis keseluruhan dan sub kelompok () termasuk pasien dengan syok septik atau dengan antibiotik yang sesuai)

Kesesuaian terapi antibiotik

Empat penelitian memberikan informasi mengenai kesesuaian terapi antibiotik pada 5.870 pasien dimana 3.641 pasien menerima antibiotik yang tepat [19,20,22,23]. Di antara 4 studi tersebut, 2 [20,22] berdasarkan penilaian secara in vitro kriteria kerentanan dan 2 [19,23] pada kriteria gabungan klinis dan mikrobiolog (Peltan *et al.*, 2019; Ko *et al.*, 2020; Husabø *et al.*, 2021) *al.*, 2020; Husabø *et al.*, 2021) melaporkan hubungan antara waktu penggunaan antibiotik dan kematian dengan penundaan setiap jam atau menggunakan berbagai batas waktu mulai dari penundaan 1 jam, 3 jam atau 6 jam dan seterusnya. Satu penelitian melaporkan hubungan antara penundaan satu jam atau penundaan setiap jam dan kematian pada pasien dengan syok septik [19].

Studi syok sepsis dan sepsis

Kami kemudian memeriksa efek dari waktu terapi antibiotik dalam penelitian yang melibatkan pasien dengan syok septik atau sepsis sebagai berikut:

Syok sepsis

Enam Penelitian melibatkan pasien dengan syok septik [17,19–23], 1 penelitian secara khusus menganalisis dampak pemberian antibiotik terhadap kematian sepsis pada 1559 pasien [18]. Dalam tiga penelitian yang melibatkan 5.807 pasien [19–21], angka kematian di rumah sakit atau lama rawat di ICU meningkat secara signifikan seiring dengan keterlambatan pemberian antibiotik setiap jamnya atau dengan pemberian antibiotik lebih dari 3 jam setelah triase di unit gawat darurat [20]. Tidak ada hubungan antara terapi antibiotik dini dan hasil yang dicatat dalam empat penelitian lainnya [20–23].

Sepsis

Satu penelitian melibatkan pasien dengan sepsis dan disfungsi organ tetapi tanpa syok dan menganalisis hubungan antara waktu penggunaan antibiotik dan kematian pada 1559 pasien. Angka kematian pasien meningkat seiring dengan penundaan terapi antibiotik setiap jamnya, waktu penggunaan antibiotik yang lebih lama atau penundaan lebih dari 6 jam dalam pemberian

terapi antibiotik empiris. Sebagai catatan, penelitian ini melaporkan 8,0% risiko berkembang menjadi syok sepsis ketika terapi antibiotik ditunda. Tingkat kematian yang lebih rendah ketika diberikan antibiotik antara 2 dan 3 jam setelah masuk UGD dibandingkan dengan <2 jam [18].

Pembahasan

Secara keseluruhan, tiga penelitian yang termasuk dalam tinjauan ini [17–19] melaporkan adanya hubungan antara waktu penggunaan antibiotik dan kematian (Tabel 1). Namun, matriks waktu untuk pemberian antibiotik yang terkait dengan hasil akhir pasien sangat bervariasi antar penelitian dan ambang batas waktunya berkisar antara satu hingga enam jam. Sebagai catatan, sebagian besar penelitian dalam tinjauan ini tidak menemukan hubungan antara pemberian antibiotik dini dan hasil akhir pasien. Oleh karena itu, data yang tersedia tidak memungkinkan untuk membuat rekomendasi mengenai waktu dispensasi antibiotik dengan tingkat presisi yang tinggi pada pasien dengan sepsis.

Kebutuhan untuk mengelompokkan rekomendasi waktu penggunaan antibiotik berdasarkan tingkat keparahan sepsis sudah diketahui dengan baik [6]. Mengingat angka kematian akibat syok sepsis yang sangat tinggi, antibiotik harus segera diberikan pada pasien dengan syok sepsis [24]. Sepsis adalah sebuah kontinum tanpa adanya zona kelangkaan yang jelas, sehingga sulit untuk memberikan pengobatan dengan validitas prediktif yang kuat pada rentang probabilitas penyakit yang luas [25–27]. Meskipun demikian, penundaan juga dikaitkan dengan peningkatan angka kematian di antara pasien dengan penyakit sepsis ini, tidak ada batasan waktu yang jelas dari data yang tersedia untuk subkelompok ini. Mungkin saja, batasan waktu pemberian antibiotik pada pasien dengan dugaan sepsis dapat disesuaikan dengan kemungkinan terjadinya infeksi. Pendekatan ini didukung oleh tinjauan terbaru

oleh Richter et al., (2019) pada hasil pasien dengan infeksi bakteri dari berbagai sumber dan tingkat keparahan.

Walaupun terapi antibiotik segera direkomendasikan untuk pasien dengan syok sepsis, penulis tidak menemukan bukti hasil yang lebih buruk ketika memulai terapi ditunda (misalnya 4 hingga 8 jam) pada pasien dengan infeksi yang tidak terlalu parah. Dampak berbahaya dari penundaan terapi adalah risiko perkembangan dari sepsis menjadi syok sepsis. Hal ini hanya dibahas di salah satu dari studi yang ditinjau [18] dan ditemukan 8% dengan asumsi 10% risiko kematian pada sepsis dan 40% pada syok septik, maka 8% risiko transisi dari sepsis ke syok sepsis akan mengakibatkan peningkatan angka kematian dari 10 menjadi 12,4%. Pasien imunokompeten, non-neutropenik dengan dugaan sepsis tanpa syok dan kemungkinan infeksi yang rendah dapat menjadi populasi pasien yang cocok untuk menyelidiki apakah observasi klinis yang cermat dan inisiasi antibiotik segera setelah adanya penemuan infeksi layak dan aman [29].

Kekuatan tinjauan saat ini adalah ukuran sampel yang besar, penilaian kelayakan yang ketat sehingga meningkatkan keandalan hasil, analisis subkelompok berdasarkan tingkat keparahan sepsis yang ditentukan. secara apriori dan analisis post hoc terhadap penelitian yang membahas kelayakan terapi antibiotik. Keterbatasan sebagian besar berkaitan dengan risiko bias dalam penelitian yang disertakan dan melekat pada desain observasionalnya. Tingkat heterogenitas yang tinggi mengenai masuknya pasien dengan durasi sepsis dan tingkat keparahan sepsis yang berbeda-beda, penggunaan definisi waktu nol yang berbeda-beda, dan kurangnya informasi mengenai waktu hingga terapi antibiotik yang memadai juga dapat berdampak pada ketahanan pasien.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Hanya sedikit penelitian yang memberikan informasi mengenai jumlah pasien di setiap tingkat keparahan sepsis, sehingga sangat membatasi nilai tambahan perbandingan kumulatif atau risiko relatif. Sebagai catatan, tidak ada penelitian yang memberikan informasi mengenai pengendalian sumber dan pemantauan obat terapeutik.

Saran

Penelitian selanjutnya mengenai topik ini harus memberikan informasi lebih lengkap tentang dampak terapi antibiotik dari saat pertama diberikan pada pasien sepsis dan syok septik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO. Sepsis. World Health Organization 2023. https://www.who.int/health-topics/sepsis#tab=tab_1 (accessed January 21, 2024).
- [2] Evans T. Diagnosis and Management of Sepsis. CME INFECTIOUS DISEASES Clinical Medicine 2017;17:146–55.
- [3] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med 2018;44:925–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
- [4] Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med 2010;38:1045–53. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cc4824>.
- [5] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181–247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
- [6] Yang A, Kennedy JN, Reitz KM, Phillips G, Terry KM, Levy MM, et al. Time to treatment and mortality for clinical sepsis subtypes. Crit Care 2023;27:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04507-5>.
- [7] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>.
- [8] Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:800–2. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0621ED>.
- [9] Mi MY, Klompas M, Evans L. Early Administration of Antibiotics for Suspected Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2019;380:593–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1de1809210>.
- [10] Singer M, Inada-Kim M, Shankar-Hari M. Sepsis hysteria: excess hype and unrealistic expectations. *Lancet* 2019;394:1513–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32483-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32483-3).
- [11] Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium. *JAMA* 2018;320:1433–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12179>.
- [12] Kalil AC, Gilbert DN, Winslow DL, Masur H, Klompas M. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66:1631–5. <https://doi.org/10.1093/cid/cix997>.
- [13] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644–55. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>.
- [14] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
- [15] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [16] Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538–48. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000168253.91200.83>.
- [17] Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest* 2019;155:938–46. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.008>.
- [18] Husabø G, Nilsen RM, Flaatten H, Solligård E, Frich JC, Bondevik GT, et al. Erratum: Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study (PLoS ONE (2020) 15: 1 (e0227652) DOI: 10.1371/journal.pone.0227652). *PLoS One* 2021;16:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248879>.
- [19] Ko BS, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, Jo YH, et al. Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis.

American Journal of Medicine 2020;133:485-491.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.012>.

- [20] Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F. Author's response to letter "antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: Faster is better for severe patients." *J Intensive Care* 2020;8:1–10. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00472-1>.
- [21] Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, Phillips GS, Rhodes A, Sugiyama T, et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: A descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care* 2019;23:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2644-x>.
- [22] Seok H, Song J, Jeon JH, Choi HK, Choi WS, Moon S, et al. Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;26:1495–500. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.037>.
- [23] Castaño P, Plaza M, Molina F, Hincapié C, Maya W, Cataño J, et al. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock. *Tropical Medicine and International Health* 2019;24:175–84. <https://doi.org/10.1111/tmi.13186>.
- [24] Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5:CD013837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013837.pub2>.
- [25] San Geroteo J, Levy M, Gotchac J, Brissaud O, Darger S. Fluid bolus therapy in pediatric sepsis: a narrative review. *Eur J Med Res* 2022;27:246. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00885-8>.
- [26] Dumortier J, Guillaud O, Valette P-J, Partensky C, Paliard P, Boillot O, et al. Prophylactic sequential antibiotic therapy for recurrent liver/biliary sepsis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101979. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101979>.
- [27] Vincent J-L. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine* 2022;86:104318. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104318>.
- [28] Richter DC, Heininger A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, et al. Bacterial sepsis: Diagnostics and calculated antibiotic therapy. *Anaesthesist* 2019;68:40–62. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0396-z>.
- [29] Bhat BV. Fine-Tuning the Duration of Antibiotic Therapy for Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr* 2022;89:323–4. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-04063-2>.