

PEMBERIAN TERAPI *EXTERNAL COOLING* PASIEN DEMAM AKIBAT SEPSIS BERAT ATAU SYOK SEPSIS DI INSTALASI GAWAT DARURAT

Dewi Rachmawati¹

1. Program Studi D3 Keperawatan Blitar, Poltekkes Kemenkes Malang

*Email: *rachmawati_dewi13@yahoo.com*

Abstrak

Demam merupakan respon alami dari dalam tubuh yang bermanfaat dalam melawan infeksi akan tetapi demam ini juga dapat membahayakan tubuh apabila tidak dikontrol. Demam pada pasien dengan sepsis berat atau syok sepsis dapat menyebabkan *dysregulated* respon inflamasi. Metode *literature review* ini adalah mengumpulkan dan melakukan analisa textbook dan artikel yang terkait pemberian terapi *external cooling* pada pasien demam dengan penyebab sepsis berat atau syok sepsis. Sumber *literature review* dari textbook dan artikel elektronik seperti ScienceDirect, World Health Organisation, Google Scholar, PubMed dan ClinicalKey dengan kriteria textbook dan artikel yang dipublikasi selama periode 2000-2015. Pemberian terapi *external cooling* pada pasien demam akibat sepsis berat atau syok sepsis dilakukan dengan menggunakan *cooling blankets* atau selimut *air-circulating cooling, seka (sponge baths), water blankets* atau *wraps ice packs*, atau *cooling pads* dengan kecepatan pendinginan sampai dengan 1,5°C per jam untuk mencapai target temperatur 33 °C atau 32-34 °C. Kondisi pasien di observasi agar tidak terjadi shivering dan dilakukan pemeriksaan elektrolit, BGA dan EKG setiap 6 jam. Setelah dilakukan *external cooling* selama 24 jam atau lebih segera rewarming dengan kecepatan 0,2°C-0,33°C per jam selama 8 jam atau > 12 jam diikuti pemeriksaan laboratorium, vital sign, EKG dan pencegahan terjadinya shivering. Observasi ketat dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping dari eksternal cooling. *External cooling* salah satu terapi yang memberikan efek protektif dengan memodulasi respon inflamasi dan mensupresi reaksi inflamasi, menghambat pembentukan apoptosis, radikal bebas, agregasi platelet, menurunkan kecepatan metabolisme dan menghambat pertumbuhan endotoksin pada pasien demam akibat sepsis atau syok sepsis

Kata kunci: Demam, Instalasi Gawat Darurat, Sepsis, External Cooling

Abstract

Fever is a natural response from the body that is useful in fighting infection but this fever can also harm the body if not controlled. Fever in patients with severe sepsis or septic shock can cause dysregulated inflammatory responses. Method literature review this is to collect and do textbook analysis and related articles giving therapy external cooling on patient fever with cause severe sepsis or septic shock. Source literature review from the textbook and article electronic as ScienceDirect, World Health Organization, Google Scholar, PubMed and ClinicalKey with textbook criteria and the article published for period 2000-2015. External cooling therapy in febrile patients due to severe sepsis or septic shock is done by using cooling blankets or blanket-circulating cooling water, wipe (sponge baths), water blankets or wraps ice packs or cooling pads with cooling speeds of up to 1,5°C per hour to reach a temperature target of 33°C or 32-34°C. Conditions patients in the observation that no occur shivering and do examination electrolyte, BGA and ECG every 6 hours. After doing external cooling for 24 hours or more immediately rewarming with speed 0,2°C-0,33°C every hour for 8 hours or > 12 hours followed by laboratory tests, vital signs, ECG and prevention of shivering. Tight observation is done to prevent side effects from external cooling. External cooling is one of the therapies that provide protective effects by modulating the inflammatory response and suppressing inflammatory reactions, inhibiting the formation of apoptosis, free radicals, platelet aggregation, decreasing the speed of metabolism and inhibiting endotoxin growth in patients with fever due to sepsis or septic shock

Keyword: *Fever, Emergency Department, Septic, External Cooling*

Pendahuluan

Demam atau *fever* adalah peningkatan suhu tubuh $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ dari suhu normal. Demam atau *fever* ini bukan merupakan penyakit akan tetapi merupakan suatu gejala yang mendasari penyakit tertentu. Adanya demam atau *fever* ini menunjukkan adanya respon tubuh terhadap infeksi (Launey *et al*, 2011). Ketika demam atau *fever* ini disebabkan oleh infeksi maka pasien akan didiagnosa dengan sepsis. Sepsis merupakan respon sistemik tubuh terhadap infeksi yang dimanifestasikan dengan penyakit yang terus berkembang atau berkelanjutan dari abnormalitas tanda vital ringan sampai kolaps kardiovaskuler (Saltzberg, 2013). Pasien dengan sepsis berat 90% pasti demam atau *fever* dan 10-20% mengalami hipotermia sehingga pasien demam pada sepsis merupakan tanda perburukan *outcome* yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas 40-60% (Schortgen, 2012).

Demam merupakan respon alami dari dalam tubuh yang bermanfaat dalam melawan infeksi akan tetapi demam ini juga dapat membahayakan tubuh apabila tidak dikontrol. Demam atau *fever* akan mengaktifasi leukosit dan produksi *pyrogenic cytokines* termasuk

interleukin (IL-1 β , THF α , IFN λ dan protaglandin E₂) untuk menormalkan pusat thermoregulator. Akan tetapi pada pasien demam dengan sepsis berat atau syok sepsis terjadi stress atau kerusakan sistem thermoregulasi maka terjadi kegagalan kompensasi dan induksi patogen semakin menyebabkan *dysregulated* respon inflamasi. Adanya kolap mikro sirkulasi maka organ dan jaringan akan mengalami kerusakan karena penurunan pengiriman oksigen dan nutrisi baik ke organ maupun jaringan. Ditambah lagi adanya demam pada sepsis akan meningkatkan metabolisme rate 6-7% pada setiap kenaikan 1 $^{\circ}\text{C}$ temperatur, meningkatkan kebutuhan oksigen (*oxygen demand*) dan *vassopressor* sehingga akan menstimulasi pengeluaran respon inflamasi yang semakin banyak, menstimulasi produksi *apoptosis* yang merupakan jalan untuk terjadi kerusakan sel pada organ tubuh, meningkatkan kerusakan protein (*denaturasi protein*) dan degradasi organ intraseluler. Kerusakan organ tersebut bisa terjadi di otak, ginjal, jantung yang akhirnya terjadi *multiple organ disfunction* yang menyebabkan kematian langsung (Schortgen, 2012; Zaaqoq & Yende,

2013; Shime *et al*, 2013; Huet *et al*, 2007).

Demam dengan tanda syok tersebut merupakan gejala umum yang diperlihatkan di unit gawat darurat dan memerlukan penilaian dan penanganan secara tepat. Salah satu penanganan demam pada pasien sepsis berat atau syok sepsis yang dianjurkan adalah *External cooling* (Saltzberg, 2013). *External cooling* merupakan salah satu terapi untuk menurunkan efek atau komplikasi yang serius dari demam pada pasien sepsis. *External cooling* merupakan salah satu pilihan yang dapat digunakan untuk mengontrol demam pada pasien dengan sepsis tanpa mengekspos pasien dengan efek samping dari obat antipiretik seperti peningkatan resiko perdarahan dan toksisitas pada ginjal maupun hati. *Eksternal cooling* yang dilakukan selama 24 jam dengan mempertahankan suhu tubuh antara 32 °C dan 34 °C pada pasien syok sepsis atau sepsis berat dapat berefek pada lima area pokok patofisiologi syok sepsis akibat demam seperti pertama, menghambat inflamasi dengan mengurangi pengeluaran mediator inflamasi. Kedua, menghambat apoptosis dengan mempengaruhi ekspresi gen. Ketiga,

dengan *eksternal cooling* akan menghambat tromboxane A₂ yang menstimulasi agregrasi dan adhesi leukosit dimana keduanya berkontribusi dalam pembentukan mikrotrombin. Keempat, menurunkan kecepatan metabolisme 6-7% setiap 1°C penurunan suhu tubuh dengan penurunan produksi energi, konsumsi oksigen dan produksi karbondioksida. Kelima, menghambat pertumbuhan bakteri dan endotoksin. Selain itu *eksternal cooling* juga dapat menurunkan *cardiac output* dan meningkatkan vaskular tone (Schortgen, 2012; Johansen *et al*, 2015; Russell, 2012).

Penggunaan eksternal cooling pada pasien sepsis berat atau syok sepsis ini telah dilakukan beberapa penelitian. Berdasarkan RCTs Schortgen *et al* (2012) menyatakan bahwa *external cooling* ini aman, dapat menurunkan penggunaan vasopressor dan menurunkan mortalitas awal pasien dengan syok septik. Diperkuat penelitian Johansen *et al* (2015) yang menyatakan dengan *mild hipotermia* maka akan meningkatkan fungsi *coagulopatya* pada pasien sepsis syok, dimana efek positif hal tersebut adalah akan meningkatkan survival pada pasien.

Akan tetapi pemberian *eksternal cooling* ini juga terdapat beberapa efek samping pada pasien sepsis dengan demam antara lain menggigil, peningkatan produksi laktat dan terjadinya aritmia (Sadaka et al, 2013). Oleh karena itu berdasarkan ulasan diatas akan dibahas lebih detail terkait intervensi pemberian *external cooling* pada pasien demam dengan sepsis berat atau syok septik.

Metode

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini adalah mengumpulkan dan melakukan analisa textbook dan artikel yang terkait dengan pemberian terapi *external cooling* pada pasien demam dengan penyebab sepsis berat atau syok sepsis. Sumber *literature review* ini diperoleh dari textbook dan artikel elektronik seperti ScienceDirect; World Health Organisation, Google Scholar, PubMed dan ClinicalKey dengan kriteria textbook dan artikel yang dipublikasi selama periode 2000-2015.

Hasil

Apabila ada pasien datang dengan demam ke unit gawat darurat maka dilakukan triage untuk mendeteksi awal

adanya sepsis atau syok sepsis dengan memeriksa heart rate, respirasi rate, suhu tubuh dan saturasi oksigen. Masing-masing aitem pemeriksaan tersebut mempunyai score apabila pada pasien didapatkan nilai ≥ 2 maka segera konfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium terutama pemeriksaan darah lengkap untuk mengetahui jumlah leukosit dalam darah. Apabila jumlah leukosit didalam darah ($>12.000/\text{mm}^3$) atau leukopenia (jumlah leukosit $<4000/\text{mm}^3$) maka kemungkinan pasien mengalami sepsis atau jika disertai hipotensi mungkin terjadi syok sepsis. Jika sudah demikian maka tindakan yang dilakukan adalah menurunkan demam pasien untuk mencegah perburukan outcome dengan memberikan terapi salah satunya adalah external cooling.

External cooling adalah terapi untuk menurunkan suhu tubuh sampai 33°C atau $32-34^{\circ}\text{C}$. Sebelum pelaksanaan pemberian terapi tersebut harus dilakukan pemeriksaan secara lengkap mulai PTT, APTT, BGA, EKG dan elektrolit. Setelah semua hasil pemeriksaan diketahui dan normal maka proses induksi cooling dapat dimulai dengan menggunakan *cooling blankets* atau selimut *air-circulating cooling*, seka (*sponge baths*), *water blankets* atau

wraps ice packs, atau *cooling pads* dengan kecepatan pendinginan sampai dengan 1,5°C per jam untuk mencapai target temperatur 33 °C atau 32-34 °C. Pada saat proses ini di observasi kondisi pasien agar tidak terjadi *shivering* dan dilakukan pemeriksaan elektrolit, BGA dan EKG setiap 6 jam. Apabila telah dilakukan *external cooling* selama 24 jam atau lebih segera *rewarming* dengan kecepatan 0,2°C-0,33°C per jam selama 8 jam atau > 12 jam dengan diikuti pemeriksaan laboratorium, *vital sign*, EKG dan pencegahan terjadinya *shivering*. Saat *rewarming* harus dilakukan monitoring secara hati-hati pada pasien terutama jika terjadi hipotensi karena vasodilatasi pembuluh darah, apabila diperlukan berikan support hemodinamik dengan memberikan cairan, inotropik dan vasopresin untuk mempertahankan tekanan perfusi otak dan MAP.

Setelah proses *rewarming* selesai maka tetap dilakukan observasi secara ketat untuk mencegah terjadinya efek samping dari eksternal cooling. Dalam proses ini yang menjadi catatan adalah semua harus dipersiapkan sebelum cooling dilakukan, ditentukan lama atau durasinya, metode yang akan dilakukan dan proses *rewarming* tidak boleh

dilakukan secara cepat untuk menjaga hemodinamik tetap stabil.

Pembahasan

Pada pasien demam dengan sepsis pemberian terapi *external cooling* masih kontroversial atau menjadi perdebatan terutama belum diketahui efek hipotermia terhadap sepsis secara jelas. Beberapa penelitian menyebutkan *External cooling* dengan *mild hipotermia* direkomendasikan untuk pasien dengan post-resusitasi yang terbukti meningkatkan neurologis outcome dan menurunkan mortalitas (Saltzberg, 2013; Pil Rim *et al*, 2012; Li *et al*, 2015). Berdasarkan Blair *et al* menyatakan bahwa *external cooling* merupakan terapi yang tepat untuk demam pada pasien sepsis. Diperkuat oleh RCTs Schortgen (2012) dalam penelitiannya bahwa *external cooling* (*cooling blanket* atau *cold bed sheets*) untuk pasien demam dengan septik syok berhubungan dengan penurunan vassopresor untuk mempertahankan MAP 65 mmHg dalam 12-24 jam setelah pemberian dan menurunkan mortalitas pasien demam dengan syok sepsis.

Penelitian lain oleh Huet *et al* (2010) menyatakan durasi kerusakan

sirkulasi dapat dikurangi ketika pasien dilakukan treatment external cooling sampai normothermia (36°C). Terapi ini bermanfaat untuk pasien dengan sepsis dengan mencegah terjadinya koagulasi, terbukti dalam penelitian Johansen *et al* (2015) yang menyatakan bahwa mild hipotermia dapat meningkatkan *fungsiional coagulopathy* pasien demam dengan sepsis atau syok sepsis yang secara otomatis dapat meningkatkan *survival* pasien.

Pemberian *eksternal cooling* pada pasien demam dengan sepsis juga memberikan manfaat antara lain adalah pertama, memberikan efek protektif dengan memodulasi respon inflamasi dan mensupresi reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi yang dimulai 1 jam dan bertahan selama 5 hari setelah pengeluaran endotoksin, dimana agen anti inflamasi akan mengeluarkan mediator yang menstimulasi inflamasi dan respon immune yang akan memperparah inflamasi sehingga dengan *external cooling* jika respon menjadi terkontrol dan adaptif akan menjadi protektif agen yang mensupresi agen proinflamasi dan faktor antiinflamasi. Kedua, menurunkan produksi radikal bebas. Adanya inflamasi dalam tubuh maka tubuh akan

menstimulasi pengeluaran radikal bebas yang dapat merusak sel, sehingga dengan *eksternal cooling* maka akan menstimulasi mengeluarkan anti oksidan endogen yang dapat mengurangi jumlah radikal bebas sehingga dapat mencegah oksidasi sel-sel yang menyebabkan kerusakan sel di organ. Ketiga, membloks apoptosis dan terjadinya disfungsi mitokondria. Pada iskemia yang telah terreperfusi maka sel-sel akan mengalami *recovery* dengan variasi derajat, ada yang menjadi nekrosis atau mengalami kematian sel (apoptosis). Sehingga dengan terapi hipotermia maka akan memblok lebih awal tahapan apoptosis dan waktu untuk pemberian terapi terbatas (ada terapeutik *window*) untuk mencegah sampai terjadi kematian sel-sel tersebut (Pil Rim *et al*, 2012; Russel *et al*, 2012).

Selain itu pemberian *external cooling* juga mempengaruhi patofisiologi syok sepsis yang lain seperti sebagai anti trombotik, menurunkan metabolisme tubuh dan menghambat pertumbuhan bakteri atau toksin. Anti trombotik ini dapat terjadi jika terdapat hambatan terhadap thromboxane A₂ yang menstimulasi agregasi platelet dan adhesi leukosit

yang keduanya dalam sepsis berkontribusi dalam pembentukan protombine. Disamping itu sintesis koagulasi juga berkurang pada suhu 33°C atau dibawahnya (Johnsen *et al*, 2015). Dibuktikan oleh RCTs Johnsen *et al* (2015) pada 100 orang pasien yang terbagi dalam kelompok kontrol dan kelompok intervensi atau diberi *external cooling* didapatkan hasil bahwa pada kelompok pemberian hipotermia atau *external cooling* fungsi *coagulopathy* meningkat selama proses hipotermia yang hasilnya sangat berbeda pada kelompok kontrol.

Pengaruh external cooling pada patofisiologi syok selanjutnya adalah penurunan kecepatan metabolisme 6-7% untuk setiap 1 °C pengurangan temperatur yang akan mengurangi kebutuhan oksigen, terdapat persediaan phosphate dan energi serta mencegah produksi laktat dan terjadinya asidosis sehingga mencegah perburukan *injury* ketika supplay oksigen berkurang atau terhambat. Kedua, menghambat *neuroexcitotoxicity*. Adanya iskemik jaringan akibat hipoperfusi juga akan menstimulasi pengeluaran asam amino *excitatory* dan glutamat yang dapat menyebabkan *excitotoxicity*. Dimana adanya penurunan ATP akan

menstimulasi pengeluaran glutamat dan tertumpuknya ion calsium didalam sel sehingga sel menjadi *hiperexcitability* (kerusakan *excitotoxic*) yang dapat menyebabkan cedera lebih lanjut dan kematian sel setelah reperfusi dan normalisasi kadar glutamat. Dengan terapi hipotermia maka akan mengurangi pengeluaran asam amino *excitatory* dan meningkatkan transporter glutamat sehingga kerusakan akibat *neuroexcitatory* dapat dicegah. Ketiga, menghambat pertumbuhan bakteri dan produksi toksin sehingga tidak memperparah keadaan infeksi.

Terakhir pemberian external cooling ini pada beberapa penelitian juga dinyatakan menurunkan dosis vassopresor untuk mempertahankan MAP 65 mmHg dalam 12 dan 24 jam. Berdasarkan RCTs yang mengevaluasi keamanan dan *efficacy cooling* pada pasien demam dengan syok sepsis didapatkan bahwa penelitian yang dilakukan pada 200 orang dengan pembagian kelompok intervensi dan kelompok kontrol (tanpa cooling) diperoleh hasil bahwa cooling aman untuk digunakan (tidak ada efek samping yang terjadi), mengurangi dosis pemberian vasopressors, menstimulasi pengembalian keadaan seperti semula

dan mengurangi angka mortalitas selama 14 hari (Russell, 2012; Moore *et al*, 2011).

Simpulan

Demam atau *fever* bukan merupakan suatu penyakit akan tetapi suatu tanda dari penyakit tertentu. Adanya demam atau *fever* ini menunjukkan adanya respon tubuh terhadap infeksi dan merupakan gejala utama pasien sepsis. Demam atau *fever* akan mengaktivasi leukosit dan produksi *pyrogenic cytokines* termasuk interleukin (IL-1 β , THF α , IFN λ dan protaglandin E₂) untuk menormalkan pusat thermoregulator. Akan tetapi pada pasien demam dengan sepsis berat atau syok sepsis terjadi stress atau kerusakan sistem thermoregulasi maka terjadi kegagalan kompensasi dan induksi patogen semakin menyebabkan *dysregulated* respon inflamasi. Ditambah lagi adanya demam pada sepsis akan meningkatkan metabolisme rate 6-7% pada setiap kenaikan 1°C temperatur, meningkatkan kebutuhan oksigen (*oxygen demand*) dan *vassopressor* sehingga akan menstimulasi pengeluaran respon inflamasi yang semakin banyak, menstimulasi produksi *apoptosis* yang

merupakan jalan untuk terjadi kerusakan sel pada organ tubuh, meningkatkan kerusakan protein (*denaturasi protein*) dan degradasi organ intraseluler. Kerusakan organ tersebut bisa terjadi di otak, ginjal, jantung yang akhirnya terjadi *multiple organ disfunction* yang menyebabkan kematian langsung.

Untuk itu di perlukan penilaian dan penanganan secara tepat. Salah satu penanganan demam pada pasien sepsis berat atau syok sepsis yang dianjurkan adalah *External cooling*. *External cooling* merupakan salah satu terapi untuk menurunkan efek atau komplikasi yang serius dari demam pada pasien sepsis. *External cooling* ini memberikan efek protektif dengan memodulasi respon inflamasi dan mensupresi reaksi inflamasi, menghambat pembentukan apoptosis, menghambat terbentuknya radikal bebas, menghambat agregrasi platelet, menurunkan kecepatan metabolisme dan menghambat pertumbuhan endotoksin sehingga dapat meningkatkan outcome pasien demam dengan sepsis dan menurunkan angka mortalitasnya.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis tunjukkan kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terselesaikannya penulisan literature review ini.

Referensi

- Huet. (2007). The Cooling And Surviving Septic Shock Study. *Acta Anaesthesiol Scandinavia journal*
- Jaitovich. (2013). *Fever Control Using External Cooling in Septic Shock. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, 1273.
- Johansen, Jensen, Bestle, Ostrowski, Thormar, Christensen, . . . Mohr. (2015). Mild Induced Hypothermia: Effects on Sepsis-related Coagulopathy results from a Randomized Controlled Trial. *Thrombosis Research* 135, 175-182. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.10.028>
- Kupchik. (2009). Development and Implementation of a Therapeutic Hypothermia Protocol. *Critical Care Medicine*, 37(7), 279-284. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa61c5
- Lakshmanan, Sadaka, Palagiri, Samaniego, & Tannehill. (2013). Therapeutic Hypothermia In Brain Injury. 4, 14.
- Launey, Nessler Mallédant, Philippe Segui. Clinical review: Fever in Septic ICU patients - friend or foe? *Critical Care* 2011, 15:222 doi: 10.1186/cc10097. BioMed Central Ltd
- Li, Liu, Li, Jin, Luo, Fei-fei, Li, Lin, Zhu, & Xie, Qilian. (2015). Accompanying Mild Hypothermia Significantly Improved the Prognosis of Septic Mice than Artificial Mild Hypothermia. *American Journal of Emergency Medicine*, 33, 1651-1658. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.08.003>
- Moore, Nichol, Bernard, & Bellomo. (2011). Therapeutic Hypothermia: Benefits, Mechanisms and Potential Clinical Applications in Neurological, Cardiac and Kidney Injury. *Int. J. Care Injured*, 42, 843-854. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.027
- O'Grady, Philip S. Barie. John G. Bartlett, Thomas Bleck, Karen Carroll, Andre C. Kalil, Peter

- Linden, Dennis G. Mak, David Nierman. Guidelines for Evaluation of New Fever in Critically Ill Adult Patients: 2008 Update from The American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 4. William & Wilkins
- Rim, Pil, Kim, Jo, Hwan, Lee, Hyuk, Rhee, Eui, Kang, Won, . . . Lee, Sook. (2012). Effect of Therapeutic Hypothermia According to Severity of Sepsis in a Septic Rat Model. *Cytokine*, 60, 755-761. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.013>
- Russell. (2012). Control of Fever in Septic Shock: Should We Care or Intervene? *American Thoracic Society*, 1004. doi: 10.1164/rccm.201202-0346ED
- Sadaka. (2013). Therapeutic Hypothermia in Brain Injury. www.intechopen.com. doi: [//dx.doi.org/10.5772/3380](http://dx.doi.org/10.5772/3380)
- Saltzberg. (2013). Fever and Signs of Shock The Essential Dangerous Fever. *Emergency Medicine Clin N AM* 31, 907-926. doi: dx.doi.org/10.1016/j.emc.2013.07.009
- Shime. (2013). Does Cooling Really Improve Outcomes in Patients with Septic Shock? *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, 187, 1274-1276.
- Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, et al. Fever Control Using External Cooling in Septic Shock: a randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1088– 095
- Young, & Saxena. (2014). Fever Management in Intensive Care Patients with Infections. *Critical Care*, 18, 206.
- Zaaqoq, & Yende. (2013). A Touch of Cooling may help. *Journal Club Critique*, 17, 307.