

Kultur Kuman dari Berbagai Pasien Sepsis Dewasa

Ivan S. Pradipta

Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Sumedang, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini bertujuan memberikan informasi sumber infeksi sepsis dan hasil kultur mikroba dari berbagai spesimen pasien sepsis yang bermanfaat dalam meningkatkan ketepatan terapi antibiotik. Studi observasional prospektif dilakukan di bangsal rawat inap penyakit dalam, sebuah rumah sakit negeri di Yogyakarta, pada bulan September–November 2008. Populasi penelitian adalah pasien yang terdiagnosis sepsis yang dirawat inap pada periode dan tempat penelitian berlangsung, dengan kriteria pasien dewasa umur 15–60 tahun dan terdiagnosis sepsis. Hasil penelitian menunjukkan 42 pasien terdiagnosis sepsis, 26 pasien masuk ke dalam kriteria subjek penelitian. Perlakuan kultur bakteri dilakukan pada 22 subjek penelitian dan empat subjek penelitian tidak dilakukan. Jumlah perlakuan kultur sebanyak 46 perlakuan kultur dari berbagai spesimen, yaitu darah (27), pus (5), urin (4), sputum (3), cairan pleura (1), *swab* tenggorokan (1), *swab* ulkus (1) dan 4 perlakuan tidak dapat ditelusuri hasilnya. Hasil kultur menunjukkan 16 (34,8%) perlakuan kultur teridentifikasi mikroba dan 30 (66,2%) hasil kultur menunjukkan tidak teridentifikasi mikroba. Mikroba yang terdeteksi yaitu *Staphylococcus coagulase negative*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus alfa*. *Staphylococcus coagulase negative* merupakan organisme yang paling banyak terdeteksi pada spesimen pasien sepsis.

Kata kunci: Sepsis, kultur bakteri, patogen sepsis, bakteremia

Microbial Culture from Various Specimens of Adult Sepsis Patients

Abstract

This study aimed to provide information about pattern of microbial culture from the isolate adult sepsis patients that beneficial in identifying pathogen and antibiotics selection in septic patients. Observational prospective study from September–November 2008 was carried out in ward of internal medicine at an Public Hospital, Yogyakarta, Indonesia. The population study were adult sepsis patients that hospitalized in research period. The criteria of subject population were sepsis adults patients aged 15–60 years that hospitalized in research period. As many as 42 patients that found as septic patient, there were twenty six patients included as a subject population. As many as 22 patients get the microbial culture treatment with 46 episode microbial culture from the various specimens, i.e blood (27), pus (5), urine (4), sputum (3), pleura fluid (1), throat swab (1), ulcer swab (1) and not identified (4). Culture test showed that 16 (34,8%) culture test was positive results and 30 (66,2%) was negative results. There were *Staphylococcus coagulase negative*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus alfa*. *Staphylococcus coagulase negative* organism that detected in culture test from various specimens. *Staphylococcus coagulase negative* is the common organism which detected from the specimens of sepsis patients.

Key words: Sepsis, microbial culture, sepsis pathogen, bacteremia

Korespondensi: Ivan S. Pradipta, M.Sc., Apt, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* ivanpradipta@unpad.ac.id

Pendahuluan

Sepsis merupakan suatu respon inflamasi sistemik yang disebabkan oleh adanya infeksi.^{1,2} Sepsis berat ditandai adanya suatu disfungsi organ, kelainan perfusi atau hipotensi yang dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ.² Pada tahun 2000, terjadi 660.000 kasus sepsis di Amerika Serikat dengan total kematian meningkat dari 21,9 per 100.000 populasi pada tahun 1979 menjadi 43,9 per 100.000 populasi pada tahun 2000.³ Biaya yang dikeluarkan untuk kasus sepsis per tahun sekitar USD 16,7 milyar.⁴ Berdasarkan observasi data rekam medis di rumah sakit tempat penelitian berlangsung, pada tahun 2007 terdapat 631 kasus sepsis dengan tingkat kematian sebesar 48,9%.

Penanganan sepsis yang cepat dan tepat dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Penanganan tersebut dapat dilakukan melalui strategi terapi, antara lain mendiagnosis dan mengidentifikasi penyebab dengan cepat, mengeliminasi sumber infeksi secara medis dan atau melalui tindakan operasi, inisiasi dini penggunaan terapi antibiotik yang agresif, mencegah hal-hal patogenik yang dapat menyebabkan syok sepsis serta menghindari kerusakan organ.^{1,5} Studi retrospektif yang dilakukan pada tahun 1960-an dan 1970-an, menunjukkan ketepatan terapi antibiotik pada pasien sepsis dapat menurunkan angka kematian yang signifikan.⁶ Studi ketepatan penggunaan antibiotik empiris pada 2.634 pasien, menunjukkan penurunan persentase kematian yang signifikan pada kelompok pasien yang mendapatkan antibiotik empiris yang tepat.^{7,8} Hal tersebut menunjukkan betapa pentingnya ketepatan dalam pemilihan antimikroba pada sepsis.

Beberapa masalah yang timbul dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional antara lain peningkatan resistensi, timbulnya efek samping yang berbahaya bagi pasien, peningkatan beban biaya, serta peningkatan angka morbiditas dan mortalitas.⁹ Pendekatan terapi

antibiotik yang sistematis dan tepat antara lain dapat dicapai dengan mengidentifikasi sumber infeksi dan menentukan patogen umum yang berkembang menjadi sepsis. Hal tersebut berguna dalam memutuskan penggunaan terapi antimikroba, khususnya pada terapi empiris. Upaya mengidentifikasi patogen penyebab sepsis dapat dilakukan dengan mengkultur penyebab sepsis, baik dari spesimen tubuh pasien atau dari lokasi sumber infeksi yang diduga dapat berkembang menjadi sepsis. Penelitian ini bertujuan memberikan informasi mengenai hasil kultur bakteri spesimen yang berasal dari pasien-pasien sepsis yang bermanfaat untuk mengidentifikasi patogen dan menentukan terapi antimikroba.

Metode

Studi observasional prospektif dilakukan di bangsal rawat inap suatu rumah sakit negeri di Yogyakarta pada bulan September–November 2008. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien sepsis dewasa yang menjalani rawat inap di inap dalam periode dan tempat penelitian berlangsung. Kriteria inklusi subjek penelitian, meliputi pasien dewasa dengan umur 15–60 tahun, menjalani rawat inap di bangsal inap dalam periode dan tempat penelitian berlangsung. Penelitian dilakukan dengan mengidentifikasi subjek penelitian berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, mencatat identitas dan *mereview* status kesehatannya, melakukan *visite* ke subjek penelitian, mengamati perlakuan dan hasil kultur bakteri yang dilakukan tenaga kesehatan setempat serta mengamati *outcome* klinik subjek penelitian. Hasil kultur kuman diperoleh dari data pemeriksaan kultur kuman yang ada di rekam medis pasien.

Hasil

Terdapat 42 pasien terdiagnosis sepsis, 26 pasien diantaranya termasuk kriteria inklusi sehingga ditetapkan sebagai subjek penelitian.

Karakteristik umum subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

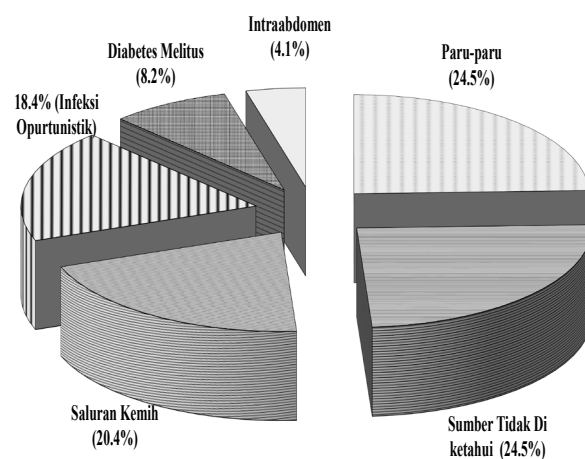
Karakteristik	Jumlah (orang)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	16
Perempuan	10
Umur (tahun)	
15-30	5
31-45	13
46-59	8
Hari Rawat Inap	
1-5	5
6-10	10
11-15	8
16-20	1
21-25	1
26-30	1
Alasan Keluar	
Meninggal	6
Pulang Paksa	3
Diizinkan	17
Outcome	
Meninggal >48 Jam	5
Meninggal <48 Jam	1
Belum Sembuh	5
Membaik	13
Sembuh	2

Penetapan kemungkinan sumber infeksi penyebab sepsis pada subjek penelitian dilakukan dengan mempertimbangkan dan menganalisis berbagai hal, antara lain penyakit penyerta, hasil pemeriksaan dan diagnosis dokter, data laboratorium, serta hasil wawancara terhadap pasien ataupun keluarga pasien.

Dari 26 subjek penelitian, didapatkan 17 jenis penyakit penyerta yang ditemui dalam 40 episode penyakit penyerta. Hal tersebut menunjukkan sepsis tingkat penyakit penyerta pada subjek penelitian cukup tinggi, dengan rata-rata satu hingga dua penyakit penyerta per subjek penelitian. Jenis penyakit penyerta

yang ditemukan, antara lain HIV/AIDS, TB paru, diabetes melitus, kanker paru, kanker nasofaring, gagal jantung, hipertensi, gangguan hati, seminoma testis, NPC, depresi, leukemia, gagal ginjal kronis, gagal ginjal akut, asma, talasemia, dan peptik ulkus.

Berdasarkan hasil pengamatan, dari 26 subjek penelitian diperoleh 49 jenis kondisi yang memungkinkan patogen pada sumber infeksi berkembang menjadi sepsis. Sejumlah 49 jenis kondisi tersebut dibagi menjadi 6 kategori sumber infeksi, yaitu paru-paru, saluran kemih, intra abdomen, diabetes melitus, infeksi oportunistik, dan sumber yang tidak diketahui. Patogen-patogen yang umum berkembang menjadi sepsis pada 6 kategori tersebut dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Sumber infeksi yang diduga dapat berkembang menjadi sepsis

Pada 26 subjek penelitian, terdapat 22 subjek penelitian yang mendapatkan perlakuan kultur dan 4 subjek penelitian yang tidak mendapatkan perlakuan kultur. Data tersebut menunjukkan bahwa tidak setiap subjek penelitian mendapatkan perlakuan kultur. Pada 22 subjek penelitian yang mendapatkan perlakuan kultur, terdapat 46 episode perlakuan kultur dari berbagai jenis spesimen. Jumlah episode perlakuan kultur berdasarkan jenis spesimennya, antara lain darah 27 kali, sputum tiga kali, urin empat kali, pus lima kali, cairan pleura satu

kali, *swab* tenggorokan satu kali, *swab* ulkus satu kali dan jenis spesimen tidak diketahui empat kali. Pada kelompok tidak diketahui, subjek penelitian dilakukan pemeriksaan kultur bakteri, namun data dan informasi mengenai hasil kultur tidak dapat ditelusuri. Hasil kultur bakteri dapat dilihat pada Tabel 2.

Pembahasan

Penetapan dugaan sumber infeksi dan patogen umum yang berkembang menjadi sepsis merupakan hal yang penting dalam memutuskan penggunaan antibiotik.¹ Patogen yang umum berkembang menjadi sepsis berdasarkan sumber infeksinya dapat dilihat pada Tabel 3.

Jumlah terbanyak kemungkinan sumber infeksi sepsis berasal dari sumber paru-paru yaitu sebanyak 12 subjek penelitian (24,5%). Persentase terbanyak kedua berasal dari sum-

ber yang tidak diketahui sebanyak 12 subjek penelitian (24,5%). Sumber yang tidak diketahui ini diduga berasal dari sumber infeksi nosokomial, seperti penggunaan kateter atau jarum suntik pada saat pengobatan.¹ Patogen yang umum berkembang menjadi sepsis dapat berasal dari flora normal kulit yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui penggunaan jarum suntik atau kateter. Persentase terbanyak ketiga berasal dari sumber saluran kemih sebanyak 10 subjek penelitian (20,4%). Daerah saluran kemih merupakan daerah yang steril, sehingga adanya mikroba dalam saluran kemih dapat berkembang menjadi infeksi dan sepsis. Patogen ini dapat berasal dari penggunaan kateter, sehingga flora normal kulit diduga menjadi penyebab berkembangnya infeksi saluran kemih yang dapat berujung menjadi sepsis. Peluang infeksi saluran kemih akan meningkat, ketika pasien mengalami pening-

Tabel 2 Hasil kultur bakteri dari berbagai spesimen pasien sepsis

No	Spesimen Kultur	Jumlah Subyek Penelitian yang Dilakukan Kultur	Jumlah Per-lakuan Kultur	Hasil Positif/Tumbuh Bakteri	Jenis Bakteri
1	Darah	17	27	5	<i>Staphylococcus coagulase negative</i> (3), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), <i>Klebsiella pneumonia</i> (1)
2	Pus	4	5	5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2), <i>Klebsiella pneumonia</i> (1), <i>Escherichia coli</i> (1), <i>Proteus mirabilis</i> (1)
3	Urin	3	4	0	-
4	Sputum	3	3	3	<i>Klebsiella pneumonia</i> (3), <i>Staphylococcus coagulase negative</i> (1), <i>Streptococcus alfa</i> (1)
5	<i>Swab</i> ulkus diabetes melitus	1	1	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> dan <i>Escherichia coli</i>
6	<i>Swab</i> tenggorokan	1	1	1	<i>Klebsiella pneumonia</i>
7	Cairan pleura	1	1	0	-

Tabel 3 Patogen umum yang berkembang menjadi sepsis berdasarkan lokasi sumber infeksi^{1, 6, 8, 10, 11}

No	Lokasi Sumber Infeksi	Patogen Umum
1	Saluran Kemih Dapatan Komunitas	Gram negatif enterik: <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus</i>
	Dapatan Rumah Sakit	Nosokomial terkait dengan kateter : <i>Pseudomonas</i> dan <i>Enterococcus</i>
2	Paru-paru Pneumonia dapatan komunitas	<i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> dan organisme atipikal (<i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i>), <i>Klebsiella</i> .
	Pneumonia dapatan rumah sakit (sumber : ventilator / tenaga kesehatan)	Tidak adanya faktor risiko patogen MDR: <i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , MRSA, <i>E coli</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> . Adanya faktor risiko MDR patogen: Sama seperti diatas, namun ditambah <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , MRSA, <i>Klebsiella pneumoniae-ESBL</i> , <i>Legionella pneumophila</i> .
3	Kulit/Jaringan Lunak Dapatan komunitas	<i>Streptococcus pyogenes</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i>
	Dapatan rumah sakit	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus coagulase negative</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> dan enterik Gram negatif, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4	Intraabdomen	Enterik aerob dan anaerob Enterik basil Gram negatif, Gram negatif anaerob dan kokus Gram positif
5	Diabetes	<i>E. coli</i> , spesies <i>Pseudomonas</i> , <i>Mucormycosis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram negatif aerob, anaerob
6	Sumber yang tidak diketahui (yang berhubungan dengan penggunaan kateter/iv)	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus coagulase negative</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dan enterik Gram negatif.
7	HIV-AIDS	<i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>pneumocystis</i> , spesies <i>Pseudomonas</i> , <i>Mycobacterium avium</i> kompleks, <i>Cytomegallo virus</i>

katan kadar gula darah yang tidak terkontrol. Persentase terbanyak keempat berasal dari sumber infeksi oportunistik sebanyak sem-

bilan subjek penelitian (18,4%). Kelompok pasien ini merupakan kelompok pasien yang menderita HIV-AIDS, sehingga terjadinya in-

feksi oportunistik yang berpeluang menjadi sepsis.

Berkaitan dengan hal tersebut, diperlukan terapi antibiotik profilaksis untuk mencegah terjadinya infeksi oportunistik. Pemberian terapi antibiotik profilaksis harus didasarkan *guidelines* yang ada, dengan mempertimbangkan nilai CD4 dari pasien tersebut. Persentase terbanyak kelima berasal dari pasien diabetes melitus sebanyak empat subjek penelitian (8,2%). Sebagian besar subjek penelitian dengan penyakit penyerta diabetes melitus mengalami ulkus diabetes, sehingga memungkinkan berkembangnya patogen flora normal kulit atau patogen anaerob.¹⁰

Perlakuan kultur spesimen darah dilakukan sebanyak 27 kali pada 17 subjek penelitian. Sebanyak lima kali perlakuan kultur yang menghasilkan hasil positif atau tumbuh mikroba (18,5%). Sebanyak 22 kali perlakuan kultur spesimen darah menghasilkan hasil negatif, diduga disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain:

1. Perlakuan saat pengambilan spesimen: patogen yang umum berkembang menjadi sepsis terdiri dari bakteri anaerob maupun aerob, sehingga pengambilan dan penempatan spesimen harus dilakukan menggunakan dua perlakuan, yaitu secara aerob dan anerob.¹²
2. Perlakuan spesimen: spesimen harus dikirim segera ke laboratorium mikrobiologi dan langsung diproses. Jika tidak diproses segera, spesimen ditempatkan pada lemari es untuk mikroba terduga yang tahan terhadap suhu dingin.¹³
3. Patogen sulit terdeteksi: patogen virus sulit dideteksi dengan perlakuan kultur, sehingga pada kasus sepsis yang disebabkan virus menghasilkan hasil yang negatif. *Mycobacterium tuberculosis* membutuhkan waktu yang relatif lama untuk tumbuh pada media kultur *in vitro*
4. Inisiasi sepsis oleh toksin mikroba: lipoprotein (LPA) dan peptidoglikan adalah

bagian toksis dari mikroba yang dapat menginisiasi adanya sepsis.^{14,15} Pada kasus hasil kultur darah negatif, diduga mikroba patogen sudah tereradikasi, namun lipoprotein atau peptidoglikan masih menginisiasi adanya tanda dan gejala sepsis

5. Penggunaan antibiotik sebelum pengkulturan: penggunaan antibiotik sebelum pengkulturan dapat berpeluang mengeradikasi bakteri dalam darah sehingga hasil dapat terjadi.¹³
6. Ketidaktepatan diagnosis: diagnosis sepsis yang tidak tepat dapat menghasilkan kultur darah negatif dikarenakan dalam kondisi tidak sepsis, darah merupakan daerah yang steril

Pada pemeriksaan spesimen pus, teridentifikasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang berasal dari dua subjek penelitian yang mengidap diabetes melitus dan kanker parotis. Pada ulkus diabetes melitus, *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen umum yang dapat berkembang menjadi infeksi.¹³ Pada hasil kultur spesimen sputum, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus coagulase negative* dan *Streptococcus alfa* merupakan patogen paru-paru umum yang dapat berkembang menyebabkan infeksi. Bakteri-bakteri ini merupakan flora normal di tenggorokan.⁸

Hasil kultur sputum merupakan data yang lemah dalam penentuan patogen infeksi, karena adanya kemungkinan kontaminasi flora normal yang nonpatogen.¹ *Staphylococcus coagulase negative* merupakan organisme yang sering ditemukan pada infeksi nosokomial dengan penyebab yang berasal dari alat-alat medis, seperti kateter intravena.¹⁶ Adanya paparan *Staphylococcus coagulase negative* pada kultur darah tidak bisa langsung ditetapkan sebagai organisme patogen karena 85% isolat *Staphylococcus coagulase negative* yang dihasilkan menunjukkan organisme kontaminan.¹⁷

Hasil negatif dan adanya kontaminan pada perlakuan kultur mikroorganisme memerlukan

evaluasi untuk meningkatkan kualitas diagnosis mikrobiologi.¹⁶ Studi yang dilakukan Nwose menunjukkan adanya perbedaan hasil uji kultur dan kepekaan mikroorganisme di berbagai laboratorium klinik. Hal tersebut menunjukkan diperlukannya evaluasi internal untuk meningkatkan kualitas diagnosis mikrobiologi. Penyediaan standar prosedur operasional dan peningkatan keterampilan dan kompetensi personel merupakan hal yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kualitas diagnosis mikrobiologi.¹⁸

Simpulan

Staphylococcus coagulase negative merupakan organisme yang sering ditemukan pada spesimen pasien sepsis. Evaluasi diperlukan terhadap prosedur dan teknik kultur mikroba untuk menghindari mikroba kontaminasi dan hasil negatif pada perlakuan kultur mikroba pada pasien sepsis.

Daftar Pustaka

1. Birken SLK, DiPiro JT. Sepsis and septic shock. In J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells and L.M. Posey (Eds). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 6th Edition. New York: McGraw-Hill, 2005, 2131–2142.
2. Guntur H. Sepsis. Dalam A.W. Sudoyo, B. Setiyohadi, I. Alwi, K. Simadibrata dan S. Setiati (Eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, 2007, 1840–1843.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348: 1546–1554.
4. Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. *Critical Care Medicine*, 2004, 32(4): 981–985.
5. Russell JA. Management of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(16): 1699–1712.
6. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Critical Care Clinics*, 24: 313–334.
7. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W. Adequate of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: Experience from the MONARCS trial. *Clinical Infectious Disease*, 2004, 38: 284–288.
8. Sutton SS. Sepsis and septic shock in burns chisholm, In M.A. Wells, G.B. Schinghammer, L.T. Malone, M.P. Kolesar, M.J. Rotschafer and T.J. Dipro (Eds). *Pharmacotherapy Principles and Practice*. New York: MacGraw-Hill, 2008, 1185–1197.
9. Nelwan RHH. Pemakaian antimikroba secara rasional di klinik. Dalam A.W. Sudoyo, B. Setiyohadi, I. Alwi, K. Simadibrata, dan S. Setiati (Eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jilid III. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, 2007, 1700.
10. Henry KN, Drew LW, Relman AD, Gerberding LJ, Wilson RW, Sande AM. *Current diagnosis and treatment in infectious disease*. International Edition. New York: Lange Medical Book/McGraw-Hill, 2001, 237.
11. Guglielmo BJ. Infectious disorders. In M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan and B.J. Guglielmo (Eds). *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 56–1, 59–9.
12. Burgess DS, Abate JB. Antimicrobial regimen selection. In JT. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells and L.M. Posey (Eds). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 6th Edition.

-
- New York: McGraw-Hill, 2005, 1920–1921.
13. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Critical Care Medicine*, 2008, 36: 302.
 14. Kleinpell RM, Graves BT, Ackerman MH. Incidence, pathogenesis, and management of sepsis: an overview. *AACN Advanced Critical Care*, 2006, 17(4): 385–393.
 15. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, *et al.* Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E2—dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nature Medicine*, 2009, 15(1): 42–49.
 16. Al-Nakeeb S, Clermont. Procalcitonin testing has the potential to reduce unnecessary antibiotic use in patients with suspected lower respiratory tract infections. *Critical Care*, 2005, 9(3).
 17. Saied T, Elkholy A, Hafez SF, Basim H, Wasfy MO, El-Shoubary W. Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial bloodstream infections in university hospitals in Egypt. *American Journal of Infection Control*, 2011, 39(9): 61–65.
 18. Nwose EU. Quality in diagnostic microbiology: Experiential note to emphasize value of internal control program. *North American Journal of Medical Science*, 2013, 5: 82–87.