

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2016 đến năm 2018

Clinical, subclinical characteristics and antibiotic resistance in sepsis patients caused by *Staphylococcus aureus* at 108 Military Central Hospital from 2016 to 2018

Đỗ Văn Đông, Nguyễn Sỹ Thấu, Vũ Việt Sáng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* ở Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** 57 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis và ít nhất 2 lần cấy máu dương tính với *S. aureus* được đưa vào nghiên cứu. **Kết quả:** Bệnh chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân tuổi cao (64,9%), nam giới (64,9%). Các bệnh lý nền hay gặp: Đái tháo đường (42,1%), tăng huyết áp (31,6%), bệnh phổi mạn tính (29,8%). Các chủng *S. aureus* phân lập được có nguồn gốc bệnh viện chiếm 47,4%. Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn là 35,1% và tỷ lệ tử vong là 47,4%. Ổ nhiễm khuẩn tiên phát hay gặp nhất là hô hấp (43,9%), theo sau là da, mô mềm (35,1%). Phần lớn bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu (73,7%) và nồng độ PCT > 10ng/ml (70,2%). Tỷ lệ *S. aureus* kháng methicillin là 47,4%. Các chủng *S. aureus* còn khá nhạy cảm với quinolone. 100% chủng *S. aureus* nhạy cảm hoàn toàn với vancomycin. Mức độ kháng kháng sinh của MRSA cao hơn MSSA và có ý nghĩa thống kê với moxifloxacin, levofloxacin, erythromycin, tetracyclin. **Kết luận:** Nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* có tỷ lệ sốc và tử vong cao. Gần 50% số chủng phân lập được là MRSA.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, *Staphylococcus aureus*.

Summary

Objective: To study clinical, subclinical characteristics and antibiotic resistance in sepsis patients caused by *S. aureus* at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** 57 sepsis patients according to Sepsis-2 and having blood culture positive with *S. aureus* were recruited into this study. **Result:** Most patients were old age (64.9%), male (64.9%). The isolation of *S. aureus* originated from hospital (47.4%). The proportion of septic shock and death were 35.1%, 47.4%, respectively. Common medical comorbidities: Diabetes (42.1%), hypertension (31.6%), chronic lung diseases (29.8%). The most common primary infection was respiratory tract (43.9%), followed by skin-soft tissue (35.1%). Leukocytosis was 73.7% and 70.2% of patients had PCT >

Ngày nhận bài: 24/5/2019, ngày chấp nhận đăng: 17/8/2019

Người phản hồi: Đỗ Văn Đông, Email: vandongdohvqy@gmail.com, Bệnh viện TWQĐ 108

10ng/ml. The rate of MRSA was 47.4%. The strains of *S. aureus* were quite sensitive to quinolon. 100% of strains were sensitive to vancomycin. The level of resistance in MRSA group was higher than that of MSSA groups, significant difference with moxifloxacin, levofloxacin, erythromycin and tetracycline. **Conclusion:** Sepsis caused by *S. aureus* had a high rate of shock and death. Nearly 50% of the isolates were MRSA.

Keywords: Sepsis, *S. aureus*.

1. Đặt vấn đề

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là một gánh nặng sức khỏe nghiêm trọng, chiếm 5,2% tổng chi phí của các bệnh viện Hoa Kỳ năm 2011 [5]. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết rất đa dạng. Tuy nhiên, *S. aureus* được ghi nhận là căn nguyên hàng đầu gây NKH hiện nay, có bệnh cảnh phức tạp, nguy cơ tử vong cao do sốc nhiễm khuẩn và suy đa tạng. Vào cuối những năm 1950, methicillin được đưa vào sử dụng trong lâm sàng để điều trị những trường hợp *S. aureus* kháng penicillin. Ngay sau đó vào năm 1961 đã tìm thấy chủng *S. aureus* đầu tiên kháng với methicillin tại Anh (MRSA), MRSA thường liên quan đến gen *mecA*, đây là hệ di truyền động mà tụ cầu đã du nhập, còn được gọi là hệ nhiễm sắc mec của tụ cầu (*SCCmec*) [7]. Ngày nay, MRSA đã lan rộng ra nhiều nước trên thế giới và gây nhiều loại nhiễm trùng khác nhau trên qui mô rất lớn. Việc sử dụng kháng sinh rộng rãi cùng với sự xuất hiện các ống thông mạch, bệnh lý nặng, nằm viện kéo dài và không tuân thủ những biện pháp phòng ngừa kiểm soát lây nhiễm đã góp phần làm gia tăng các chủng MRSA. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh ở bệnh nhân NKH do S. aureus ở Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 57 bệnh nhân (BN) NKH do *S. aureus* được điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 01/2016 đến tháng 7/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Các BN này được chẩn đoán NKH theo tiêu chuẩn Sepsis-2

[9] và ít nhất 2 lần cấy máu dương tính với *S. aureus*.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đủ dữ liệu, kết quả cấy máu dương tính với ≥ 2 mầm bệnh hoặc dương tính chỉ với 1 mẫu máu.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu cắt ngang, mô tả.

Các biến cố nghiên cứu: Đặc điểm tuổi, giới, bệnh lý nền, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tính kháng kháng sinh.

Phương pháp thu thập số liệu: Chọn mẫu thuận tiện các BN có đủ tiêu chuẩn đều được chọn nghiên cứu. Thông tin nghiên cứu của mỗi BN đều được đăng ký theo một mẫu biểu thống nhất.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số		Số BN (n = 57)	Tỷ lệ %
Tuổi (năm)	< 60	20	35,1
	≥ 60	37	64,9
	$\bar{X} \pm SD$	61,6 $\pm$ 19,7	
Giới (nam)		43	75,4
Nguồn nhiễm khuẩn (bệnh viện)		27	47,4
Bệnh lý nền	Đái tháo đường	24	42,1
	Tăng huyết áp	18	31,6
	Bệnh phổi mạn tính	17	29,8
	Xơ gan	14	24,6
	Suy thận	13	22,8

	Nghiện rượu	12	21,1
	Đột quy não	8	14
	Tiền sử phẫu thuật, thủ thuật	8	14
	Bệnh lý ung thư	5	8,8
Sốc		20	35,1
Tử vong		27	47,4

Nhận xét: 57 BN nghiên cứu có tuổi trung bình 61,6 tuổi, trong đó tỷ lệ nhóm BN ≥ 60 tuổi chiếm ưu thế với 64,9%. Tỷ lệ BN nam chiếm tỷ lệ 75,4%. Nguồn nhiễm khuẩn bệnh viện chiếm tỷ lệ 47,4%. Đái tháo đường là bệnh lý nền hay gặp nhất trong nghiên cứu với tỷ lệ 42,1%, tiếp theo là tăng huyết áp (31,6%), bệnh phổi mạn tính (29,8%). Tỷ lệ BN sốc chiếm 35,1%, trong khi đó tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu là 47,4%.

Bảng 2. Đặc điểm sốt

Triệu chứng		Số BN (n = 57)	Tỷ lệ %
Tình trạng sốt	Cơn	17	29,8
	Liên tục	13	22,8
	Dao động	27	47,4
Tính chất sốt	Sốt nóng	14	24,6
	Gai rét	16	28,0
	Rét run	27	47,4
Mức độ sốt	Sốt nhẹ (> 37 - 38°C)	12	21,1
	Sốt vừa (> 38 - 39°C)	15	26,3
	Sốt cao (>39°C)	30	52,6

Nhận xét: 100% BN đều có sốt, trong đó tỷ lệ sốt dao động chiếm 47,4%, sốt có rét run chiếm 47,4% và đa phần đều là sốt cao (52,6%).

Bảng 3. Ổ nhiễm khuẩn tiên phát

Ổ nhiễm khuẩn tiên phát	Số BN (n = 57)	Tỷ lệ %
Đường hô hấp	25	43,9
Da, mô mềm	20	35,1
Đường tiết niệu	4	7
Đường tiêu hóa	2	3,5
Không rõ	6	10,5

Nhận xét: 89,5% BN đều xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát, trong đó 43,9% ổ nhiễm khuẩn tiên phát là từ đường hô hấp, tiếp theo là da, cơ, niêm mạc chiếm 35,1%. Có 6 BN (10,5%) không xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát.

Bảng 4. Biến đổi số lượng bạch cầu và nồng độ PCT huyết thanh

Chỉ số		Số BN (n = 57)	Tỷ lệ %
Số lượng bạch cầu (BC)	< 4G/l	1	1,8
	4 - 10G/l	14	12,5
	> 10G/l	42	73,7
PCT (ng/ml)	< 2	5	8,7
	2 - 10	12	21,1
	> 10	40	70,2
	Mean (IQR)	30,1 (0,150 - 100)	

Nhận xét: Chủ yếu là tình trạng tăng số lượng BC chiếm tỷ lệ (73,7%) và có 1 BN có giảm số lượng BC chiếm tỷ lệ 1,8%. Số BN có nồng độ PCT > 10ng/ml chiếm tỷ lệ cao nhất (70,2%) và nồng độ PCT trung bình là 30,1 (0,150 - 100).

Bảng 5. Mức độ kháng kháng sinh của các chủng S. aureus (n = 57)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (μ g/ml)	Mức độ kháng kháng sinh theo MIC		
			S (%)	I (%)	R (%)
Benzylpenicillin	BZD	0,03 - 0,5	6 (10,5)	0	51 (89,5)
Oxacillin	OXA	2 - 4	30 (52,6)	0	27 (47,4)

Erythromycin	ERY	0,25 - 8	21 (36,8)	0	36 (63,2)
Clindamycin	CM	0,25 - 8	21 (36,8)	0	36 (63,2)
Tetracycline	TE	1 - 16	26 (45,6)	0	31 (54,4)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	SXT	10 - 320	41 (71,9)	0	16 (28,1)
Gentamycin	GM	0,5 - 16	34 (59,6)	5 (8,8)	18 (31,6)
Ciprofloxacin	CIP	0,5 - 8	32 (56,1)	5 (8,8)	20 (35,1)

Bảng 5. Mức độ kháng kháng sinh của các chủng *S. aureus* (n = 57) (Tiếp theo)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (µg/ml)	Mức độ kháng kháng sinh theo MIC		
			S (%)	I (%)	R (%)
Levofloxacin	LVX	0,12 - 8	36 (63,2)	10 (17,5)	11 (19,3)
Moxifloxacin	MXF	0,25 - 8	48 (84,2)	1 (1,8)	8 (14,0)
Vancomycin	VAN	0,5 - 32	57 (100)	0	0
Rifampin	RIF	0,5 - 32	47 (82,5)	8 (14,0)	2 (3,5)
Quinupristin/dalfopristin	QD	1 - 4	57 (100)	0	0
Linezolid	LZD	4 - 8	57 (100)	0	0
Tigecycline	TGE	0,5	57 (100)	0	0

S: Nhạy cảm, I: Kháng trung gian, R: Kháng.

Nhận xét: Mức độ kháng của *S. aureus* với BZD là cao nhất (89,5%), tiếp đến là ERY (63,2%), CM (63,2%), TE (54,4%). Tỷ lệ *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) là 47,4%. Số liệu cũng ghi nhận tất cả 57 chủng *S. aureus* đều nhạy cảm hoàn toàn với các kháng sinh VAN, LZD, QD và TGE. Tỷ lệ kháng với các kháng sinh CIP (35,1%), LVX (19,3%) và MXF (14,0%).

Bảng 6. Mức độ kháng kháng sinh của hai nhóm MRSA và MSSA

Kháng sinh	MRSA (n = 27)			MSSA (n = 30)			p
	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	
Benzylpenicillin	0	0	27 (100)	6 (20)	0	24 (80)	>0,05
Erythromycin	3 (11,1)	0	24 (88,9)	18 (60)	0	12 (40)	<0,05
Clindamycin	3 (11,1)	0	24 (88,9)	18 (60)	0	12 (60)	>0,05
Tetracycline	4 (14,8)	0	23 (85,2)	22 (73,3)	0	8 (26,7)	<0,05
Trimethoprim/sulfamethoxazole	21 (77,8)	0	6 (22,2)	20 (66,7)	0	10 (33,3)	>0,05
Gentamycin	16 (59,3)	1 (3,7)	10 (37,0)	18 (60)	4 (13,3)	8 (26,7)	>0,05
Ciprofloxacin	16 (59,2)	1 (3,8)	10 (37,0)	16 (53,3)	4 (13,4)	10 (33,3)	>0,05
Levofloxacin	17 (63,0)	2 (7,4)	8 (29,6)	19 (63,3)	8 (26,7)	3 (10)	<0,05
Moxifloxacin	20 (74,1)	0	7 (25,9)	28 (93,4)	1 (3,3)	1 (3,3)	<0,05
Vancomycin	27 (100)	0	0	30 (100)	0	0	
Rifampin	25 (92,6)	2 (7,4)	0	22 (73,3)	6 (20)	2 (6,7)	
Quinupristin/dalfopristin	27 (100)	0	0	30 (100)	0	0	

Linezolid	27 (100)	0	0	30 (100)	0	0	
Tigecycline	27 (100)	0	0	30 (100)	0	0	

Nhận xét: So sánh về mức độ kháng kháng sinh giữa hai nhóm MRSA và MSSA thấy rằng cả hai nhóm đều nhạy cảm 100% với VAN, QD, LZD, TG và đều kháng tỷ lệ cao với BEN. Tuy nhiên, mức độ kháng với các kháng sinh khác thì nhóm MRSA cao hơn hẳn so với nhóm MSSA, như MXF (25,9 - 3,3%), LEV (29,6 - 10%), ERY (88,9 - 40%), TE (85,2 - 26,7%) và sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

4. Bàn luận

Đặc điểm về tuổi và giới: Trong nghiên cứu, BN > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao (64,9%), tuổi trung bình là 61,6 tuổi và nam giới chiếm 64,9% cao hơn nữ giới (35,1%). Nhóm BN > 60 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Lê Văn Nam [1].

Bệnh lý nền: Các bệnh lý nền gặp trong nghiên cứu gồm đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh phổi mạn tính là bệnh lý nền thường gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 42,1%, 31,6% và 29,8%.

Các chủng *S. aureus* phân lập được có nguồn gốc bệnh viện chiếm tỷ lệ 47,4%. Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn là 35,1% và tỷ lệ tử vong là 47,4%. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả Lê Văn Nam về cả tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn và tử vong [1].

Ồ nhiễm khuẩn tiên phát: 89,5% BN xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát và đường hô hấp cao nhất (43,9%), tiếp sau là da, mô mềm (35,1%). Kết quả nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của tác giả Lê Văn Nam, ổ nhiễm khuẩn tiên phát hay gặp là hô hấp (37,2%) và da, cơ, xương khớp (23,3%); có 26,5% không xác định được đường vào [1].

Biến đổi bạch cầu và nồng độ PCT: Chủ yếu là tình trạng tăng số lượng BC chiếm tỷ lệ (73,7%) và có 1 BN giảm số lượng BC chiếm tỷ lệ 1,8%. Số BN có nồng độ PCT > 10ng/ml

chiếm tỷ lệ cao nhất (70,2%) và nồng độ PCT trung bình là 30,1 (0,150 - 100).

MRSA có khả năng kháng với tất cả các kháng sinh nhóm β -lactam, thêm vào đó vi khuẩn còn mang nhiều gen đề kháng với nhiều loại kháng sinh khác. Điều này cho thấy MRSA được xem là dấu hiệu của vi khuẩn đa kháng kháng sinh [6]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng tỷ lệ MRSA là 47,4%. Tỷ lệ phân lập được các chủng MRSA ở Việt Nam là tương đối cao, theo chương trình “Giám sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh thường gặp ở Việt Nam” năm 2005, tỷ lệ phân lập được MRSA là 43,7% [2]. Đối với nhiều quốc gia trên thế giới, ngay cả với các nước có nền kinh tế phát triển, MRSA trong nhiều năm qua vẫn là vấn đề đáng lo ngại. Trong nghiên cứu về NKH do *S. aureus* kháng methicillin ở các nước châu Âu, tỷ lệ MRSA dao động từ 13 - 74% [8].

Kết quả kháng sinh đồ trên máy tự động cho thấy kháng với benzylpenicillin là cao nhất (89,5%), tiếp đến là erythromycin (63,2%), clindamycin (63,2%) và tetracyclin (54,4%). Tỷ lệ các chủng *S. aureus* còn nhạy cảm khá cao với kháng sinh nhóm quinolone là ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin lần lượt là 59,2%, 63% và 74,1%. Trong khi đó, *S. aureus* vẫn còn nhạy cảm 100% với các kháng sinh vancomycin, linezolid, quipristin/dalfopristin và tigecycline. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu ở Việt Nam. Theo Lê Văn Nam, các chủng *S. aureus* kháng kháng sinh với tỷ lệ như sau: 100% số chủng kháng hoàn toàn với penicillin, trong khi đó kháng với erythromycin và clindamycin là 65,1% và 60,5%, đề kháng với tetracyclin, oxacillin là 55,8% và 53,5%. Tỷ lệ các chủng *S. aureus* còn nhạy cảm với kháng sinh nhóm quinolone là ciprofloxacin (83,8%), levofloxacin (86,1%) và moxifloxacin (86,1%) và nhạy cảm 100% với vancomycin, quipristin/dalfopristin và linezolid [1]. Nghiên cứu của tác giả Vũ Quốc Đạt ở Bệnh viện Bệnh nhiệt

đối Trung ương cho thấy *S. aureus* kháng tỷ lệ cao với các kháng sinh erythromycin (54,2%), clindamycin (51,4%), chloramphenicol (33,3%) và chưa ghi nhận trường hợp nào *S. aureus* kháng vancomycin [3].

So sánh tỷ lệ kháng kháng sinh của các chủng MRSA và MSSA, chúng tôi thấy tỷ lệ kháng kháng sinh của MRSA là cao hơn hẳn, đặc biệt với moxifloxacin (25,9 - 3,3%), levofloxacin (29,6 - 10%), erythromycin (88,9 - 40%), tetracyclin (85,2 - 26,7%). Điều này cho thấy các chủng MRSA đều có khả năng kháng với nhiều loại kháng sinh khác, như vậy kháng methicillin ở *S. aureus* thường dẫn tới đa kháng thuốc của loại vi khuẩn này.

Trong nghiên cứu này, ghi nhận toàn bộ các chủng này vẫn còn nhạy cảm hoàn toàn với vancomycin, linezolid, tigecycline và quinupristin/dalfopristin. Đây là điều đáng mừng vì vẫn còn những vũ khí hiệu quả để điều trị nhiễm khuẩn do *S. aureus*, đặc biệt là các chủng MRSA. Vancomycin được coi là một trong những lựa chọn cuối cùng điều trị những trường hợp MRSA. Tuy nhiên, trên thế giới đã ghi nhận các trường hợp *S. aureus* kháng vancomycin [4].

5. Kết luận

Qua kết quả nghiên cứu trên 57 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Bệnh nhân > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao (64,9%), chủ yếu là nam giới (64,9%). Các bệnh lý nền hay gặp: Đái tháo đường (42,1%), tăng huyết áp (31,6%), bệnh phổi mạn tính (29,8%).

Các chủng *S. aureus* phân lập được có nguồn gốc nhiễm khuẩn bệnh viện chiếm 47,4%. Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn là 35,1% và tỷ lệ tử vong là 47,4%.

89,5% bệnh nhân xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát; đường hô hấp cao nhất (43,9%), tiếp sau là da, mô mềm (35,1%).

Chủ yếu là tình trạng tăng số lượng BC (73,7%) và nồng độ PCT > 10ng/ml (70,2%).

Tỷ lệ *S. aureus* kháng methicillin là 47,4%. Các chủng *S. aureus* còn khá nhạy cảm với nhóm quinolone. 100% chủng *S. aureus* đều nhạy cảm hoàn toàn với vancomycin. Mức độ kháng kháng sinh của nhóm MRSA cao hơn nhóm MSSA và có ý nghĩa thống kê với moxifloxacin, levofloxacin, erythromycin và tetracycline.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Văn Nam (2018) *Nghiên cứu tính kháng kháng sinh, gen kháng thuốc của S. aureus, E. coli và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết*. Luận văn Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
2. Nguyễn Thị Vinh (2006) *Giám sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh thường gặp ở Việt Nam năm 2005*. Tạp chí nghiên cứu Y học, Số đặc biệt, tr. 87-91.
3. Vu Quoc Dat et al (2017) *Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: Aetiology, drug resistance, and treatment outcome*. BMC infectious diseases 17(1): 493-493.
4. Will A McGuinness et al (2017) *Vancomycin resistance in Staphylococcus aureus*. The Yale journal of biology and medicine 90(2): 269-281.
5. Mervyn Singer et al (2016) *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. JAMA 315(8): 801-810.
6. Henry FC, Frank RD (2009) *Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era*. Nature Reviews Microbiology, 7 629.
7. Teruyo Ito et al (2001) *Structural comparison of three types of Staphylococcal cassette chromosome integrated in the chromosome in methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 45(5): 1323-1336.
8. R Köck et al (2010) *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Burden of*

- disease and control challenges in Europe.* Eurosurveillance 15(41): 19688.
9. Mitchell ML et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS *international sepsis definitions conference.* Intensive Care Medicine 29(4): 530-538.