

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
BỆNH NHÂN SỐC NHIỄM KHUẨN TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC
CẤP CỨU - CHỐNG ĐỘC, BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 NĂM 2022

Trần Văn Tùng¹, Phạm Thái Dũng¹, Lê Tiến Dũng¹, Đặng Văn Ba¹
Đỗ Mạnh Hùng¹, Nguyễn Trung Kiên¹, Nguyễn Chí Tâm¹
Nguyễn Văn Tâm¹, Nguyễn Hữu Thuyết², Hồ Nam²

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân (BN) sốc nhiễm khuẩn (SNK) tại Trung tâm Hồi sức Cấp cứu - Chống độc, Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 50 BN SNK, > 18 tuổi từ tháng 01 - 11/2022. **Kết quả:** 50 BN được chẩn đoán SNK, trong đó 36 BN (72%) cấy máu dương tính và 14 BN (28%) cấy máu âm tính. A. baumannii và E. coli là các tác nhân thường gặp nhất (28% và 17%) ở BN SNK. Tuổi, giới tính và điểm GCS tương đương giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm cấy máu âm tính và dương tính về tỷ lệ BN phải thở máy (57,14% so với 61,1%; $p > 0,05$), tỷ lệ phải điều trị thay thế thận CRRT (57,14% so với 44,4%; $p > 0,05$) và nồng độ PCT ($49,9 \pm 36,3$ so với $47,43 \pm 40,5$; $p > 0,05$). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở nhóm cấy máu dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê (66,67% so với 28,57% ; $p < 0,05$). Tuổi, giới tính, huyết áp trung bình và nồng độ lactate máu là các yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ cấy khuẩn cấy máu dương tính với vi khuẩn. **Kết luận:** Tỷ lệ tử vong ở BN SNK có cấy máu dương tính cao hơn có ý nghĩa so với cấy máu âm tính. Tuổi, giới tính, huyết áp trung bình và nồng độ lactate là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến tỷ lệ cấy khuẩn dương tính ở BN SNK.

* Từ khóa: Kháng kháng sinh; Vi khuẩn; Sốc nhiễm khuẩn.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Người phản hồi: Trần Văn Tùng (tungmin.200995@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/01/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 27/02/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i3.263>

RESEARCH ON CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK AT INTENSIVE CARE, EMERGENCY AND POISON CONTROL CENTRE, MILITARY HOSPITAL 103 IN 2022

Summary

Objectives: To evaluate clinical characteristics and treatment outcomes in patients with septic shock in Intensive Care, Emergency and Poison Control Centre - Military Hospital 103 in 2022. **Subjects and methods:** A prospective descriptive study on 50 patients with septic shock over 18 years old from January to November 2022. **Results:** 50 patients were diagnosed with septic shock, of which 36 (72%) blood cultures were positive and 14/50 (28%) blood cultures were negative. *A. baumannii* and *E. coli* were the most common agents (28% and 17%) in patients with septic shock. Age, gender, and GCS scores were similar between the two groups ($p > 0.05$). There was no significant difference between the two groups of negative and positive blood cultures in the proportion of patients requiring mechanical ventilation (57.14% vs. 61.1%; $p > 0.05$), the rate requiring renal replacement therapy. CRRT (57.14% vs. 44.4%; $p > 0.05$) and PCT concentration (49.9 ± 36.3 vs. 47.43 ± 40.5 ; $p > 0.05$). However, the mortality rate in the positive blood culture group was significantly higher (66.67% vs. 28.57%; $p < 0.05$). Age, sex, mean blood pressure, and blood lactate levels are risk factors associated with the incidence of bacterial culture-positive blood cultures. **Conclusion:** The mortality rate in septic shock patients with positive blood cultures was significantly higher than in negative blood cultures. Age, sex, mean blood pressure, and lactate concentration are independent risk factors related to the positive culture rate in septic shock patients.

* Keywords: Antibiotic resistance; Bacteria; Septic shock.

ĐẶT VẤN ĐỀ

SNK là tình trạng rối loạn về tuần hoàn, tế bào và chuyển hóa ở BN nhiễm khuẩn huyết, biểu hiện bởi tụt huyết áp dai dẳng phải sử dụng thuốc co mạch để duy trì huyết áp và tình trạng giảm tưới máu mô [9, 10]. SNK hiện đang là một trong số những vấn

đề quan trọng trong chăm sóc y tế, ảnh hưởng đến hàng triệu người mỗi năm trên toàn thế giới với tỷ lệ tử vong cao.

Theo hướng dẫn thực hành được đề xuất bởi Surviving Sepsis Campaign, quản lý kháng sinh phổ rộng và được điều chỉnh theo kết quả vi sinh là một yếu tố chính của chiến lược quản lý ở

BN nhiễm khuẩn huyết/SNK [5]. Kết quả nuôi cấy âm tính cho những BN bị nhiễm khuẩn tương chừng mức độ nghiêm trọng của bệnh thấp hơn do số lượng vi khuẩn ít hơn [8]. Từ suy nghĩ đó, các bác sĩ lâm sàng có thể chọn kháng sinh không phù hợp khi điều trị SNK, dẫn đến điều trị chậm trễ và kết quả kém hơn [6, 7, 8]. So với SNK nuôi cấy dương tính được nghiên cứu nhiều hơn, liệu SNK nuôi cấy âm tính có diễn biến bệnh và tiên lượng khác nhau hay không vẫn còn gây tranh cãi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ở BN SNK tại Trung tâm Hồi sức Cấp cứu - Chống độc, Bệnh viện Quân y 103 năm 2022.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN > 18 tuổi, điều trị tại Trung tâm Hồi sức Cấp cứu - Chống độc, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01 - 11/2022.

- BN được chẩn đoán SNK theo định nghĩa Sepsis-3 năm 2016.

- Người đại diện hợp pháp đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN tử vong trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện, không đủ dữ liệu nghiên cứu.

- BN sốc tim, sốc chân thương, sốc mất máu, sốc phản vệ.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, tiền cứu.

- Cỡ mẫu: 50 BN SNK.

- Sau khi có kết quả cấy máu, chia thành 2 nhóm: Cấy máu dương tính và âm tính.

** Các tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu:*

- BN được lấy máu xét nghiệm ở thời điểm được chẩn đoán SNK để cấy định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.

- BN được điều trị theo các phác đồ hồi sức chung thống nhất theo khuyến cáo.

** Kết quả điều trị:* BN sống và BN tử vong.

- BN sống: BN ra viện trong tình trạng không cần hỗ trợ về tuần hoàn, hô hấp.

- BN tử vong: BN tử vong tại bệnh viện và những BN quá nặng, gia đình xin về (sau đó được kiểm tra và xác định).

** Xử lý số liệu:* Số liệu được nhập và xử lý vào bệnh án nghiên cứu bằng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ %, $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của BN trong nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của BN trong nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Tổng (n = 50)	Nhóm cấy khuẩn dương tính (n = 36)	Nhóm cấy khuẩn âm tính (n = 14)	p
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)		67,4 \pm 19,4	69,69 \pm 19,3	61,5 \pm 19,2	> 0,05
Giới tính (nam giới, %)		36 (72)	28 (77,78)	8 (57,14)	
Các bệnh lý nền đi kèm (n, %)	Tăng huyết áp	20 (40)	15 (41,67)	5 (35,71)	
	Đái tháo đường	12 (24)	8 (22,22)	4 (28,57)	
	Bệnh thận mạn tính	6 (12)	5 (13,89)	1 (7,14)	
	COPD	6 (12)	5 (13,89)	1 (7,14)	
CRRT (số lượng, %)		24 (48)	16 (44,4)	8 (57,14)	
Kết quả (tử vong, %)		28 (56)	24 (66,67)	4 (28,57)	< 0,05

Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là $67,4 \pm 19,4$. Nam giới chiếm đa số với 72%. Có 28/50 BN tử vong (56%). Tỷ lệ cấy khuẩn dương tính là 72% (36/50). Các bệnh đi kèm phổ biến nhất tăng huyết áp (40%) và đái tháo đường (24%). Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm (66,67% so với 28,57% với $p < 0,05$). Tuy nhiên, tuổi, giới tính, các bệnh đi kèm, liệu pháp thay thế thận CRRT thì không có sự khác biệt giữa nhóm cấy khuẩn âm tính và nhóm cấy khuẩn dương tính.

2. Đặc điểm vi sinh học ở BN SNK

Bảng 2: Phân bố vi sinh vật của BN SNK nuôi cấy dương tính.

Tên vi khuẩn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	28
<i>E. coli</i>	6	17
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	8
Gram âm khác	5	14
Gram dương khác	3	8
Tổng	36	100

A. baumannii chiếm tỷ lệ cao nhất (28%), sau đó đến *E. coli* (17%), *K. pneumoniae* (14%), *S. aureus* (11%), *P. aeruginosa* (8%). Vi khuẩn Gram âm chiếm khoảng 4/5 số vi sinh vật gây bệnh; các loài *A. baumannii* và *E. coli* là những mầm bệnh phổ biến nhất.

3. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở 2 nhóm BN nghiên cứu

* Các chỉ tiêu lâm sàng:

Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng ở 2 nhóm BN nghiên cứu.

Các chỉ tiêu lâm sàng	Tổng (n = 50)	Nhóm cấy khuẩn dương tính (n = 36)	Nhóm cấy khuẩn âm tính (n = 14)	p
Điểm GCS	9,2 ± 3,15	8,86 ± 2,79	10,07 ± 3,93	
Nhiệt độ	Sốt, n (%)	28 (56)	21 (58,3)	> 0,05
	Không, n (%)	22 (44)	15 (41,7)	
Huyết áp trung bình	78,94 ± 12,84	80,28 ± 12,33	75,5 ± 13,93	< 0,05
Mạch	107,36 ± 20,2	108,86 ± 19,6	103,5 ± 21,98	
Thở máy	Có, n (%)	30 (60)	22 (61,1)	> 0,05
	Không, n (%)	20 (40)	14 (38,9)	

Về lâm sàng, BN trong nhóm cấy khuẩn âm tính có huyết áp trung bình thấp hơn đáng kể (75,5 ± 13,93 so với 80,28 ± 12,33, p < 0,05), tần số mạch chậm hơn

(103,5 ± 21,98 so với 108,86 ± 19,6, p < 0,05) so với nhóm cấy khuẩn dương tính. Không có sự khác biệt đáng kể về nhiệt độ cơ thể, điểm GCS cũng như tình trạng thở máy ở 2 nhóm BN này (p > 0,05).

* Đặc điểm cận lâm sàng:

Bảng 4: Đặc điểm cận lâm sàng ở nhóm BN nghiên cứu.

Các chỉ tiêu cận lâm sàng	Tổng (n = 50)	Nhóm cấy khuẩn dương tính (n = 36)	Nhóm cấy khuẩn âm tính (n = 14)	p
Lactate, mmol/L ($\bar{X} \pm SD$)	4,7 ± 3,4	6,71 ± 4,97	3,98 ± 2,2	< 0,05
PCT, ng/mL ($\bar{X} \pm SD$)	42,5 ± 39,8	47,43 ± 40,5	49,9 ± 36,3	> 0,05

Nhóm BN SNK cấy khuẩn âm tính có giá trị lactate thấp hơn cấy khuẩn dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Không có sự khác biệt ở 2 nhóm BN về chỉ số PCT.

4. Mối liên quan giữa một số thông số với tỷ lệ BN SNK cấy khuẩn dương tính

Bảng 5: Mối liên quan giữa một số thông số và tỷ lệ cấy khuẩn ở BN SNK.

Thông số	Hồi quy logistic đơn biến OR (95% CI)	p	Hồi quy logistic đa biến OR (95% CI)	p
Tuổi (năm)	1,021 (0,99 - 1,054)	< 0,05	1,021 (0,99 - 1,056)	< 0,05
Giới tính (nam)	0,381 (0,102 - 1,424)		0,4 (0,12 - 1,44)	
Huyết áp trung bình (mmHg)	1,039 (0,987 - 1,095)		1,04 (0,99 - 1,09)	
Mạch	1,017 (0,983 - 1,052)	> 0,05	1,017 (1,001 - 1,054)	> 0,05
PCT	1,013 (0,994 - 1,031)		1,013 (0,99 - 1,05)	
Lactate	0,789 (0,636 - 0,978)	< 0,05	0,789 (0,636 - 0,978)	< 0,05

Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến một số yếu tố cho thấy: Tuổi, giới tính, huyết áp trung bình và chỉ số lactate là các yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ cấy khuẩn dương tính ở BN SNK.

BÀN LUẬN

SNK vẫn luôn là một tình trạng bệnh rất nặng có tỷ lệ tử vong cao. Mặc dù đã có những nhận biết sớm và xử trí thích hợp trong những giờ đầu sau khi phát triển SNK, kết hợp với lọc máu và hồi sức trong những năm qua, kết quả điều trị có cải thiện nhưng vẫn chưa thực sự đạt hiệu quả cao.

Nghiên cứu cho thấy, BN đa số là nam giới (72%), tuổi trung bình là $67,4 \pm 19,4$ (bảng 1). Kết quả này phù hợp với nhiều tác giả trong và ngoài nước. Tác giả Stefano Busani và CS tiến hành nghiên cứu năm 2017 cho thấy nam giới chiếm 61,7%, nữ giới chiếm 38,3% với độ tuổi trung bình là $70,9 \pm 12,2$ [4]. Cũng năm 2017, tác giả Trần Xuân Thịnh nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Huế cũng cho thấy nam giới chiếm 71,1%, nhiều hơn hẳn nữ giới với tuổi trung bình của các BN là $66,05 \pm 19,14$ [3]. Như vậy, BN SNK đa số là nam giới, tuổi cao, có thể do cơ địa dễ mắc bệnh lý nền nhiều hơn nên tỷ lệ nam giới trong các nghiên cứu luôn cao hơn nữ giới.

Nghiên cứu chỉ ra, ở BN SNK, các bệnh lý nền đi kèm hay gặp nhất là tăng huyết áp (40%) và đái tháo đường (24%). Không có sự khác biệt về các bệnh lý nền đi kèm giữa nhóm BN SNK cấy khuẩn âm tính và dương tính (bảng 1). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác. Theo tác giả Yen-Chang Huang, tăng huyết áp và

đái tháo đường cũng là 2 bệnh lý đi kèm phổ biến với tỷ lệ tương ứng 47,5% và 37,3% [6]. Nghiên cứu của Đỗ Văn Đông từ năm 2016 - 2018 cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ cao các BN SNK trước đó đều có bệnh lý nền; đái tháo đường, tăng huyết áp là bệnh lý nền thường gặp chiếm tỷ lệ lần lượt 42,1 và 31,6% [1].

Tỷ lệ BN SNK tử vong là khá cao (56%) và chỉ có 44% BN sống, tỷ lệ BN SNK được lọc máu liên tục chiếm 52%, có tới 48% BN SNK không được lọc máu liên tục. Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm BN SNK cấy khuẩn âm tính và dương tính (66,67% so với 28,57% với $p < 0,05$). Tuy nhiên, liệu pháp thay thế thận CRRT thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm BN này (bảng 1). Nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hùng (2004) cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ BN tử vong khá cao (63,3%) ở nhóm cấy khuẩn dương tính [2].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác nhân gây SNK chủ yếu nuôi cấy được thì *A. baumannii* chiếm tỷ lệ cao nhất (28%), sau đó đến *E. coli* (17%), tiếp theo là *K. pneumoniae* (14%), *S. aureus* (11%), *P. aeruginosa* (8%), trong đó vi khuẩn Gram âm chiếm khoảng 4/5 số vi sinh vật gây bệnh; các loài *A. baumannii* và *E. coli* là những mầm bệnh phổ biến nhất (bảng 2). Nghiên cứu tại một bệnh viện ở Trung Quốc của Yen-Chang

Huang cho thấy *E. coli* là vi khuẩn chủ yếu phân lập được (31,5%), tiếp là *Klebsiella* (14,8%) [6]. Kết quả này cho thấy sự phân bố các chủng vi khuẩn ở mỗi quốc gia, mỗi cơ sở y tế có sự khác biệt.

Về thông số sinh lý, BN trong nhóm cấy khuẩn âm tính có huyết áp trung bình là $75,5 \pm 13,93$ thấp hơn so với $80,28 \pm 12,33$ ($p < 0,05$), tần số mạch là $103,5 \pm 21,98$ thấp hơn so với $108,86 \pm 19,6$ ở nhóm cấy khuẩn dương tính ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt đáng kể về nhiệt độ cơ thể, điểm GCS cũng như thở máy ở 2 nhóm BN này (bảng 3). Kết quả này tương tự so với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hùng (2004) với phần lớn BN đều rối loạn ý thức (GCS ≤ 14 điểm) chiếm tỷ lệ 83,3%, trung bình $12,5 \pm 2,77$. 100% BN mạch nhanh nhỏ, trung bình $127,6 \pm 13,34$. 83,3% BN biểu hiện sốt và 3,3% BN có biểu hiện hạ thân nhiệt ($< 36^\circ\text{C}$). Về hô hấp thì hầu hết BN đều phải thở máy (86,6%). 100% BN tại thời điểm chẩn đoán SNK tụt huyết áp, trung bình $49,2 \pm 12,68$, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. 100% BN thiếu niệu, trong đó 33,3% trở thành vô niệu [2]. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Văn Đông thì 100% BN đều sốt [1]. Kết quả như vậy có thể được giải thích do các BN SNK đều đã được xử trí, điều trị tại tuyến trước, trước khi vào khoa.

Bên cạnh các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng cũng

đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị. Nồng độ lactate máu trung bình $4,7 \pm 3,4$ với nhóm BN SNK cấy khuẩn âm tính có giá trị lactate thấp hơn nhóm cấy khuẩn dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (bảng 4). Nồng độ lactate là một thông số quan trọng trong tiên lượng SNK. Nồng độ lactate càng cao thể hiện tình trạng thiếu oxy tổ chức càng nặng và kéo dài, do đó nguy cơ tử vong càng cao.

Nồng độ PCT được chứng minh có độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị SNK. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ PCT ở mức rất cao với giá trị trung bình $42,5 \pm 39,8$ (bảng 4). Nghiên cứu của Trần Xuân Thịnh từ năm 2012 - 2015 tại Bệnh viện Trung ương Huế cho kết quả tại thời điểm SNK có 100% BN nồng độ PCT $> 0,05$ ng/mL và 93% BN có PCT > 2 ng/mL [3]. Không có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm BN với chỉ số PCT.

Trong phân tích thống kê hồi quy đơn biến, chúng tôi phát hiện ra rằng tỷ lệ cấy khuẩn dương tính cao hơn có liên quan đến tuổi, giới, huyết áp trung bình và chỉ số lactate ở BN SNK (bảng 5). Trong phân tích thống kê hồi quy đa biến, chúng tôi nhận thấy rằng mỗi độ tuổi tăng lên sau 1 năm (OR: 1,021; 95%CI = 0,99 - 1,056; $p = 0,039$), sự gia tăng của chỉ số lactate (OR: 0,789;

95%CI = 0,636 - 0,978; $p = 0,03$) là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với tỷ lệ cấy khuẩn dương tính ở BN SNK.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 50 BN SNK trong năm 2022 chúng tôi thấy: SNK hay gặp ở nhóm BN nam giới, tuổi cao, có bệnh lý nền và tỷ lệ tử vong thường cao. *A. baumannii* và *E. coli* là các tác nhân thường gặp nhất (28% và 17%) ở BN SNK. BN SNK cấy khuẩn âm tính và dương tính có đặc điểm lâm sàng tương tự nhau, tuy nhiên tỷ lệ tử vong ở BN SNK cấy khuẩn âm tính thấp hơn dương tính. Tuổi, giới tính, huyết áp trung bình và chỉ số lactate là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến tỷ lệ cấy khuẩn dương tính ở BN SNK.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Văn Đông (2016-2018). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn do *S. aureus* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2016 - 2018. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*.
2. Nguyễn Mạnh Hùng (2004). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị rối loạn đông máu ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. *Y học Thực hành*: 15-17.
3. Trần Xuân Thịnh (2017). Nghiên cứu sự biến đổi và giá trị tiên lượng của procalcitonin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm

khuẩn. *Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*.

4. Stefano Busani (2017). Mortality in patients with septic shock by multidrug resistant bacteria. *Journal of Intensive Care Medicine*; 34(1): 48-54.
5. S. Dugar (2020). Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med*; 87(1): 53-64.
6. Yen-Chang Huang (2021). Comparison between culture-positive and culture-negative septic shock in emergency department patients. *Research square*.
7. S. Kethireddy (2018). Culture-negative septic shock compared with culture-positive septic shock: A retrospective cohort study. *Crit Care Med*; 46(4): 506-512.
8. Y. Li (2021). Comparison of culture-negative and culture-positive sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*; 25(1): 167.
9. M. Shankar-Hari (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*; 315(8): 775-787.
10. M. Singer (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*; 315(8): 801-810.