한국중환자간호학회지 2024년 10월 제17권 제3호
Journal of Korean Critical Care Nursing Vol.17, No.3, 14-24, October, 2024
pISSN 2005-212X / eISSN 2671-8634
https://doi.org/10.34250/jkccn.2024.17.3.14

신속대응체계로 확인된 병동 패혈증 환자의 체온군별 패혈증 번들 이행도와 사망률

강주원[1] · 최혜란[2]

[1] 서울아산병원 의료비상팀 간호사
[2] 울산대학교 의과대학 임상간호학전공 임상간호조교수

Sepsis Bundle Compliance and Mortality according to Body Temperature of Patients with Sepsis in General Wards Identified Using the Rapid Response System

Kang, Juwon[1] · Choi, Hye-Ran[2]

[1] Registered Nurse, Medical Emergency Team, Asan Medical Center, Seoul, South Korea
[2] Clinical Assistant Professor, Department of Clinical Nursing, University of Ulsan, Seoul, South Korea

Purpose : This study aimed to investigate the difference in compliance with the sepsis bundle and mortality rates according to the body temperature of patients with sepsis in general wards identified using a rapid response system (RRS). **Methods :** A retrospective observational study of 1,083 patients with sepsis in general wards identified using the RRS from July 2018 to December 2022 was performed at a tertiary care hospital in South Korea. The patients were classified into hypothermia (<36℃), normothermia (36-38℃), and hyperthermia (>38℃) groups according to their body temperature at the time of RRS activation. **Results :** A total of 1,083 sepsis patients were analyzed, comprising 17 cases of hypothermia, 624 cases of normothermia, and 442 cases of hyperthermia. There were statistically significant differences among the body temperature groups in the rate of compliance with the sepsis bundle within 1 h (hypothermia: 64.7% vs. normothermia: 49.5% vs. hyperthermia: 60.4%, p=.010), the rate of compliance with the overall sepsis bundle, including lactate re-measurement (64.7% vs. 49.5% vs. 60.4%, p=.001), and the rate of blood culture testing (94.1% vs. 85.9% vs. 92.8%, p=.002). The 28-day mortality rates in the hypothermia, normothermia, and hyperthermia groups were 29.4%, 32.4%, and 16.5%, respectively (p<.001). **Conclusion :** There were statistically significant differences in compliance with the sepsis bundle and mortality rates according to body temperature. Patients with sepsis and normothermia showed lower compliance with the sepsis bundle and higher mortality rates. Therefore, it is recommended to develop strategies for the early recognition of patients with sepsis and normothermia and to improve compliance with the sepsis bundle.

Key words : Sepsis, Body temperature, Patients' rooms, Hospital rapid response team, Mortality

투고일 : 2024. 1. 22 1차 수정일 : 2024. 6. 17 2차 수정일 : 2024. 6. 25 게재확정일 : 2024. 7. 4
주요어 : 패혈증, 체온, 일반 병동, 병원 신속대응팀, 사망률
* 이 논문은 제 1저자 강주원의 석사학위논문을 수정하여 작성한 것임
Correspondence : Choi, Hye-Ran https://orcid.org/0000-0001-5683-7916
Department of Clinical Nursing, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-Ro43-Gil, Songpa-Gu, Seoul 05505, Korea
Tel : 82-2-3010-5334, Fax : 82-2-3010-5332, E-mail : reniechoi@hanmail.net

I. 서 론

1. 연구의 필요성

패혈증(sepsis)은 감염에 대한 조절되지 않는 숙주 반응으로 인한 생명을 위협하는 장기 기능 장애로, 전 세계적으로 이환율 및 사망률이 증가하고 있다[1]. 세계보건기구(World Health Organizaton [WHO])는 2017년에 패혈증을 세계 보건 우선순위로 지정하고 패혈증의 예방, 진단 및 관리를 개선하기 위한 결의안을 채택하였다[2]. 그러나 패혈증은 여전히 전 세계적으로 주요 의료 문제로 남아 있으며, 상당한 의료 자원을 소비하고 있다[3,4]. 미국에서는 매년 160만 건의 패혈증이 발생하는 것으로 추정되며, 최근 10년 동안 지속적으로 증가하여 매년 약 200억 달러의 의료비 지출을 초래하고 있다[5,6]. 국내 사망원인통계에 따르면 패혈증은 2020년 10대 사망 원인에 포함될 정도[7]로 사망 위험이 높은 질병이다.

패혈증의 적극적인 관리를 위하여 진단기준이 변경되고, 치료를 위한 지침이 발표되었다. 1991년 소개된 패혈증의 정의는 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome [SIRS])을 보이며, 감염이 의심되거나 확인된 경우를 말한다. SIRS의 정의는 고열 또는 저체온, 빈호흡 또는 저탄산혈증, 빈맥, 백혈구(white blood cell [WBC])수 이상의 4가지 임상 기준 중 2가지 이상을 만족하는 경우이다[8]. 하지만 SIRS를 보이지 않는 입원 환자에서도 상당한 패혈증 발생률과 사망률이 보고되거나, 감염이 없는데도 SIRS 증상이 나타나는 경우가 많아[9,10], 2016년에 발표된 “Sepsis-3” 기준에서는 SIRS의 유용성과 패혈증 진단에 대한 의문이 제기되었다. 이에 따라 패혈증 진단 시 SIRS의 임상 기준이 사용되지 않게 되었으며, 고열 또는 저체온이 진단 기준에서 제외되었다. 2002년에 시작된 ‘패혈증 살리기 캠페인(The Survival Sepsis Campaign)’은 패혈증의 빠른 진단, 치료, 그리고 사망률 감소를 목표로 하였다. 이 캠페인은 패혈증 치료에 대한 지침을 제공하고 패혈증 번들의 수행을 강조했다. 패혈증 번들은 패혈증을 인지하고 시행하는 초기 소생술로 알려져 있으며, 패혈증 환자의 생존율 향상을 위한 중요한 치료 방법으로[1,6,11,12], 혈역학적 안정화를 위하여 1시간 이내에 시행하는 것이 권고된다. 1시간 번들 항목에는 혈중 젖산 농도 측정, 항생제 치료 전 혈액 배양 검사, 광범위 항생제 투여, 정맥 수액 요법, 혈관수축제의 사용이 포함된다[11]. 패혈증 번들 수행으로 인한 조직 저관류의 개선을 확인하기 위해 젖산을 재측정한다[13,14].

그러나 임상현장에서 환자의 상당수는 병동에 입원해서 패혈증 치료를 받는데[5], 병동 내에서 발생하는 패혈증은 조기 인식과 빠른 중재가 어려워 관리가 어렵다. 패혈증 환자의 사망률은 일반 병동에서 40.3%, 중환자실에서 44.2%, 그리고 응급실 26.0%로, 병동의 사망률이 중환자실과 유사하다[15]. 또한 패혈증 환자가 고체온인 경우 시기적절하게 인식되고 치료될 수 있지만, 저체온이나 정상체온인 경우 패혈증의 인지 및 치료가 지연된다[16,17]. 선행연구에 따르면, 열이 없는 환자의 병원 내 사망률이 고열 환자에 비해 높았다[13,17]. 또한, 응급실에 내원한 패혈증 환자 중 정상체온군은 고체온군에 비해 패혈증 번들 이행도가 낮았고 병원 내 사망률이 2배 이상 높았다[17]. 저체온 또한 패혈증 번들 이행도의 저하와 관련이 있었다[1,13,17-19]. 병동에서는 패혈증을 인지하지 못하거나 패혈증 번들을 누락하는 경우가 있다. 이를 개선하기 위해 신속대응체계(rapid response system)를 구축하고 신속대응팀을 구성하여 패혈증 환자의 혈역학적 상태를 안정화하기 위한 패혈증 번들을 1시간 이내에 수행할 수 있도록 패혈증 관리를 지원한다. 이러한 신속대응체계의 구축으로 인하여 패혈증 환자의 조기 인식과 완전한 패혈증 번들 수행이 개선되어 병동 내 패혈증 환자의 28일 사망률이 감소된 것으로 나타났다[14]. 결론적으로, 패혈증 환자의 정상체온이나 저체온은 사망률과 치료 이행도에 큰 영향을 미치므로, 이러한 환자군에 대한 조기 인식과 적절한 관리가 필요하다.

국내에서 병동에 입원한 패혈증 환자를 대상으로 시행된 연구는 제한적이며, 특히 패혈증 악화 환자의 선행되는 활력 징후에 대한 선별, 그 중에서도 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률에 대한 분석 연구는 거의 없다. 따라서 본 연구는 신속대응체계를 통해 확인된 병동 내 패혈증 환자의 체온에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률을 분석하여 체온군별 패혈증 번들 이행과 패혈증 관리정도를 파악하고자 한다.

2. 연구의 목적

본 연구의 목적은 신속대응체계를 통해 확인된 병동 내 패혈증 환자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률을 분석하는 것이다. 본 연구의 구체적인 목적은 다음과 같다.

1) 체온군에 따른 일반적 특성 및 임상적 특성을 파악한다.
2) 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도의 차이를 분석한다.
3) 체온군에 따른 패혈증 관리의 차이를 분석한다.
4) 체온군에 따른 사망률의 차이를 분석한다.

II. 연구방법

1. 연구설계

본 연구는 일 상급종합병원 내 신속대응체계를 통해 확인된 병동 내 패혈증 환자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률을 파악하기 위한 후향적 단면 조사연구이다.

2. 연구대상

2018년 6월에 발표된 'The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update'에 따라 연구 대상 병원에서는 기존에 사용하던 3시간 번들과 6시간 번들을 1시간 번들로 변경하여 적용하였으며[11] 이에 따라 2018년 7월부터 수집된 자료를 바탕으로 연구를 수행하였다.

본 연구는 2018년 7월 1일부터 2022년 12월 31일까지 서울아산병원 신속대응체계를 통해 확인된 병동 환자 중 quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) 점수가 2점 이상이면서, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수가 2점 이상 증가한 환자를 패혈증 환자로 선정하였으며 이 중 적절한 수액요법에도 불구하고 평균 동맥압 65mmHg 이상으로 유지하기 위해 혈압상승제가 필요하고 혈청 젖산염 농도가 2mmol/L를 넘는 패혈성 쇼크 환자가 포함된다[1]. 대상자의 제외기준은 첫째, 심폐소생술 금지에 대한 요청이나 사전연명의료 중단에 대한 서류를 작성한 환자이다. 이는 사망률에 영향을 미칠 수 있으며 또한 환자의 최선의 이익을 보장하기 위해 패혈증 번들 이행도 수행 여부에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 둘째, 응급실에서 초기 중재 시행 후 입원한 환자, 셋째, 결측값이 있는 환자를 제외하였다.

연구기간 동안 신속대응체계를 통해 확인된 병동의 패혈증 환자 총 1,684명 중 심폐소생술 금지 요청 혹은 사전연명의료 중단 의향을 밝힌 123명, 응급실에서 초기 중재를 시행한 14명, 연구결과에 결측값이 있는 464명, 총 601명을 제외하여, 연구에 포함한 대상자는 1,083명이었다.

3. 연구도구

본 연구의 대상자에 대한 의무기록 자료는 증례기록지를 사용하여 후향적으로 수집하였다. 선행연구를 참고하여 일반적・임상적 특성으로 나이, 성별, 신속대응체계 활성화 유형, 활력 징후, 검사결과, SOFA 점수, 패혈증의 원인이 되는 감염원을 조사하였다[14]. 체온은 신속대응체계 활성화 시점에 측정한 체온을 조사하였으며 해당 연구병원의 표준 실무지침에 따라 측정된 고막 및 액와체온을 의미한다[20]. 신속대응체계 활성화 유형은 신속대응팀 의료인이 전산을 통해 스크리닝한 경우 또는 일반 병동 내 의료인이 신속대응팀에 연락한 경우로 구분하였다[21]. 패혈증의 진단 및 중증도를 평가하기 위해 SOFA 점수를 계산하였다. 선행연구를 참고하여 SOFA 점수는 신속대응체계 활성화 이후 6시간 이내에 측정된 가장 높은 점수를 사용하여 계산하였다[14]. 이를 위해 Glasgow coma scale로 평가한 의식수준, 흡입 산소 분율에 대한 동맥혈 산소 분압의 비율, 평균 동맥압의 수치 및 승압제 사용 유무, 총 빌리루빈 수치, 혈장 크레아티닌 수치, 혈소판 수치를 확인하였다[1]. Time zero는 신속대응팀 의료인이 병동에 도착한 시점을 나타내며[14], 패혈증 번들 시행 여부는 Time zero로부터 1시간 이내에 시행한 것으로 평가하였다. 1시간 패혈증 번들은 5가지 항목으로, 혈중 젖산 농도 측정, 항생제 치료 전 혈액 배양 검사, 광범위 항생제 투여, 정맥 수액요법, 혈관수축제의 사용이다[1]. 24시간 이내에 혈액 배양 검사를 시행했거나, 이미 항생제를 사용 중인 경우, 그리고 혈압 저하가 없어서 정맥 수액 요법과 혈관수축제를 사용하지 않아도 되는 경우는 해당 번들을 수

행한 것으로 정의하였다. 재측정한 젖산 수치는 초기에 젖산을 측정한 후 2-4시간 사이에 시행한 젖산 농도를 조사하였다[14]. 1시간 패혈증 번들 이행도(1-hour bundle compliance)는 5가지 항목을 모두 수행한 경우이며 전체 패혈증 번들 이행도(Overall bundle compliance)는 5가지 항목에 젖산 재측정까지 시행한 경우로 정의하였고, 체온군별로 각 항목의 시행 건수를 백분율로 나타내었다. 패혈증과 관련이 있는 WBC, C-reactive protein (CRP), procalcitonin은 신속대응체계 활성화 이후 6시간 이내의 가장 악화된 값을 확인하였다.

패혈증 관리 항목으로는 선행연구[14]를 참고하여 6시간 이내의 강심제의 사용, 적혈구 수혈, 스테로이드의 사용, 현장 초음파 사용, 중심정맥관/동맥관 삽입, 기계환기, 그리고 12시간 이내의 패혈증의 원인이 되는 감염원에 대한 치료 여부를 조사하였다. 임상 결과로는 전체 대상자의 체온군에 따른 중환자실로의 입실 여부, 28일 사망률, 그리고 병원 내 사망률을 조사하였다.

4. 자료수집 및 윤리적 고려

본 연구는 연구대상 병원인 서울아산병원의 임상연구심의위원회로부터 승인을 받은 후(IRB No. 2023-0462) 2023년 5월 1일부터 5월 31일까지 연구 대상자의 의무기록을 검토하고 작성된 증례기록지를 사용하여 자료를 수집하였다. 대상자의 신원을 파악할 수 있는 정보는 관리 번호를 부여하여 익명화하고, 연구 관련 자료는 연구자 외 접근을 금하고 잠금장치가 있는 곳에 보관하였다. 증례기록지는 비밀번호를 통해 접근을 통제하였다.

5. 자료분석방법

수집된 자료는 SPSS window version 27.0 프로그램을 사용하였다. 통계량의 유의수준은 .05 수준에서 분석하였다.

1) 연구 대상자의 일반적 특성 및 임상적 특성 중 연속형 변수는 평균과 표준편차, 중앙값과 사분위 범위로 나타내었다. 군 간의 비교는 정규성을 만족할 경우 ANOVA를 통해 분석하였으며, 사후검정은 Scheffé 방법을 사용하였다. 정규성을 만족하지 않는 경우 Kruskal-Wallis test를 통해 분석하였으며, 사후검정은 Bonferroni 방법을 사용하였다. 범주형 변수는 빈도와 백분율로 나타내고 Chi-square test를 이용하여 분석하였다.
2) 연구 대상자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률의 차이 분석은 Chi-square test를 사용하여 분석하였다.

III. 연구결과

1. 대상자의 일반적 특성 및 임상적 특성과 체온군 간의 비교

본 연구대상자는 저체온군 17명(1.6%), 정상체온군 624명(57.6%), 고체온군 442명(40.8%)으로 나타났다. 체온군에 따른 일반적 특성 및 임상적 특성은 다음과 같다(Table 1).

전체 환자 나이의 중앙값은 65세(Interquartile range [IQR] 57.0-74.0), 남성은 701명(64.7%)으로 나이와 성별에서 체온군 간에 유의한 차이가 없었다. 신속대응체계 활성화 유형은 스크리닝이 635건(58.6%)으로 가장 많았으나 체온군 간에 유의한 차이가 없었다(χ^2=8.23, p=.084).

신속대응체계 활성화 시점의 수축기 혈압의 중앙값은 86.0mmHg (IQR 76.0-109.0), 이완기 혈압의 중앙값은 54.0mmHg (IQR 46.0-66.0), 맥박의 평균은 116.6회/분, 호흡수의 중앙값은 24회/분(IQR 19.0-30.0)으로 나타났다. 수축기 혈압(χ^2=27.75, p<.001), 이완기 혈압(χ^2=6.07, p=.048), 맥박(F=48.36, p<.001), 호흡수(χ^2=20.70, p<.001) 등 모든 활력 징후는 체온군 간에 유의한 차이를 보였다.

신속대응체계 활성화 6시간 이내에 시행한 혈액검사 중 가장 악화된 검사결과 중 체온군 간에 차이가 있는 혈액검사는 WBC (χ^2=12.56, p=.002), 크레아티닌 (χ^2=13.24, p=.001), 재측정한 젖산 (χ^2=8.53, p=.014)로 나타났다. 신속대응체계 활성화 6시간 이내의 가장 악화된 SOFA 점수의 중앙값은 9.0점(IQR 6.0-11.0)으로 저체온군 9.0점(IQR 6.5-13.0), 정상체온군 9.0점(IQR 6.0-12.0), 고체온군 8.0점(IQR 6.0-11.0)으로 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(χ^2=6.974, p=.031).

대상자의 패혈증 감염 원인은 복강 내 감염이 546건(50.4%)으로 가장 많았고, 패혈증 감염 원인은 체온군

Table 1. General and Clinical Characteristics of Sepsis Patients by Body Temperature Groups (*N*=1,083)

Variable	Total (n=1,083)	Hypothermia[a] (n=17)	Normothermia[b] (n=624)	Hyperthermia[c] (n=442)	F or χ^2	*p*	Post-hoc test
	M±SD or Median (IQR) or n (%)						
Age (years)	65.0 (57.0-74.0)	69.0 (52.0-81.0)	65.0 (20.0-97.0)	65.0 (16.0-94.0)	1.08	.583	
Sex							
Male	701 (64.7)	14 (82.4)	395 (63.3)	292 (66.1)	3.22	.200	
Female	382 (35.3)	3 (17.6)	229 (36.7)	150 (33.9)			
RRS call type							
Screening	635 (58.6)	5 (29.4)	380 (60.9)	250 (56.6)	8.23	.084	
Doctor call	277 (25.6)	7 (41.2)	152 (24.4)	118 (26.7)			
Nurse call	171 (15.8)	5 (29.4)	92 (14.7)	74 (16.7)			
Vital sign							
SBP (mmHg)	86.0 (76.0-109.0)	76.0 (69.0-91.0)	83.0 (75.0-102.8)	91.0 (78.0-120.0)	27.75	<.001	(a,b<c)*
DBP (mmHg)	54.0 (46.0-66.0)	51.0 (48.5-62.5)	53.0 (45.3-64.0)	54.5 (46.0-70.3)	6.07	.048	(b<c)*
HR (beats/min)	116.60±25.49	86.82±26.02	111.76±25.23	124.57±23.22	48.36	<.001	(a<b<c)†
RR (breaths/min)	24.0 (19.0-30.0)	20.0 (16.0-22.0)	22.0 (18.0-30.0)	24.0 (20.0-30.0)	20.70	<.001	(a<b<c)*
Laboratory blood test‡							
WBC (103/μL)	7.9 (2.6-15.3)	14.8 (5.9-20.4)	8.6 (2.9-17.3)	7.1 (2.3-13.6)	12.56	.002	(a,b>c)*
CRP (mg/dL)	10.7 (5.1-18.4)	11.6 (1.5-22.3)	10.6 (5.1-18.4)	10.8 (5.2-18.5)	0.22	.897	
Procalcitonin (ng/dL)	3.2 (0.7-15.8)	2.5 (0.4-9.3)	3.2 (0.7-14.7)	3.2 (0.7-18.6)	1.20	.549	
Platelet (103/μL)	111.0 (41.0-199.0)	166.0 (69.5-263.5)	108.0 (42.0-198.8)	111.0 (40.8-199.3)	1.81	.404	
Bilirubin (mg/dL)	1.1 (0.6-2.6)	0.9 (0.4-2.3)	1.2 (0.6-3.0)	1.1 (0.6-2.4)	0.89	.640	
Creatinine (mg/dL)	1.1 (0.8-1.9)	1.2 (0.9-2.2)	1.2 (0.8-2.2)	1.1 (0.7-1.5)	13.24	.001	(b>c)*
Lactate (mmol/L) (n=1,079)	3.1 (1.8-5.2)	3.4 (1.7-7.0)	3.1 (1.8-5.5)	3.0 (1.7-4.8)	2.44	.295	
F/U Lactate (mmol/L) (n=1,028)§	2.6 (1.5-4.8)	3.1 (1.5-6.4)	2.8 (1.6-5.2)	2.3 (1.5-4.1)	8.53	.014	(b>c)*
SOFA score‡	9.0 (6.0-11.0)	9.0 (6.5-13.0)	9.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-11.0)	6.97	.031	(b>c)*
Infection origin							
Pneumonia, empyema	251 (23.2)	2 (11.8)	163 (26.1)	86 (19.5)	11.56	.315	
Urinary tract infection	105 (9.7)	2 (11.8)	61 (9.8)	42 (9.5)			
Acute abdominal infection	546 (50.4)	11 (64.7)	299 (47.9)	236 (53.4)			
Bloodstream infection	59 (5.4)	1 (5.9)	37 (5.9)	21 (4.8)			
Skin/soft tissue infection	46 (4.2)	0 (0.0)	23 (3.7)	23 (5.2)			
Other	76 (7.0)	1 (5.9)	41 (6.6)	34 (7.7)			
Septic shock	552 (51.0)	11 (64.7)	329 (52.7)	212 (48.0)	3.65	.161	

*After Kruskal-Wallis test, Bonferroni method was used for post-hoc test; †Scheffé; ‡The most deteriorated value within 6 hours after RRS activation; §The value between 2-4 hours after the initial lactate measurement.

CRP=C-reactive protein; DBP=Diastolic blood pressure; HR=Heart rate; IQR=Interquartile range; RR=Respiratory rate; RRS=Rapid response system; SBP=Systolic blood pressure; SOFA=Sequential organ failure assessment; WBC=White blood cell.

Table 2. Comparison of Compliance with Sepsis Bundle by Body Temperature Groups (*N*=1,083)

Variable	Total (n=1,083)	Hypothermia (n=17)	Normothermia (n=624)	Hyperthermia (n=442)	χ^2 (*p*)
	n (%)				
1-hour bundle	651 (60.1)	11 (64.7)	351 (56.3)	289 (65.4)	9.16 (.010)
Lactate measurement	1,052 (96.8)	17 (100.0)	610 (97.4)	425 (95.7)	3.05 (.218)
Obtain blood culture	966 (88.9)	16 (94.1)	536 (85.9)	410 (92.8)	12.80 (.002)
Antibiotics administration	841 (77.4)	13 (76.5)	471 (75.2)	357 (80.4)	3.97 (.138)
Fluid bolus infusion	1,029 (94.7)	16 (94.1)	585 (93.5)	428 (96.4)	4.47 (.107)
Use of vasopressor	995 (91.5)	15 (88.2)	573 (91.5)	407 (91.7)	0.25 (.883)
Overall bundle	587 (54.2)	11 (64.7)	309 (49.5)	267 (60.4)	13.12 (.001)
Lactate re-measurement	979 (90.1)	17 (100.0)	555 (88.7)	407 (91.7)	4.53 (.104)

간에 유의한 차이가 없었다(x^2=11.56, p=.315). 패혈성 쇼크 환자는 552명(51%)이었으며 체온군 간에 유의한 차이가 없었다(x^2=3.65, p=.161).

2. 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도 비교

대상자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도의 차이는 다음과 같다(Table 2).

1시간 이내에 5가지 패혈증 번들을 모두 시행한 경우는 651건(60.1%)으로 정상체온군이 351건(56.3%)으로 가장 낮았으며, 저체온군 11건(64.7%), 고체온군 289건(65.4%) 순으로 나타났고 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(x^2=9.16, p=.010). 각 패혈증 번들 이행도를 체온별로 비교 시 젖산 측정은 고체온군이 425건(95.7%)으로 가장 낮았고, 혈관수축제 사용은 저체온군이 15건(88.2%)으로 가장 낮았다. 이외 모든 항목에서 정상체온군의 번들 이행도가 가장 낮았다. 이중 혈액 배양 검사 이행도는 저체온군 16건(94.1%), 정상체온군 536건(85.9%), 고체온군 410건(92.8%)으로 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(x^2=12.80, p=.002).

2-4시간 사이에 젖산을 재측정한 것을 포함하여 전체 패혈증 번들을 시행한 경우는 587건(54.2%)으로 정상체온군 309건(49.5%)으로 가장 낮았으며, 고체온군 267건(60.4%), 저체온군 11건(64.7%) 순으로 나타났고 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(x^2=13.12, p=.001). 젖산 재측정은 979건(90.1%)으로 체온군 간에 유의한 차이가 없었다(x^2=4.53, p=.104).

3. 체온군에 따른 패혈증 관리의 비교

대상자의 체온군에 따른 6시간 이내 패혈증 관리 차이는 다음과 같다(Table 3).

Table 3. Comparison of Sepsis Management by Body Temperature Groups (*N*=1,083)

Variable	Total (n=1,083)	Hypothermia (n=17)	Normothermia (n=624)	Hyperthermia (n=442)	χ^2 (*p*)
	n (%)				
Use of inotropic agent	133 (12.3)	4 (23.5)	83 (13.3)	46 (10.4)	4.04 (.133)
Transfusion of red blood cell	231 (21.3)	3 (17.6)	147 (23.6)	81 (18.3)	4.36 (.113)
Use of corticosteroid therapy	185 (17.1)	6 (35.3)	102 (16.3)	77 (17.4)	4.26 (.119)
Use of point of care ultrasound	642 (59.3)	14 (82.4)	379 (60.7)	249 (56.3)	5.89 (.053)
Insertion of central venous catheter	681 (62.9)	10 (58.8)	400 (64.1)	271 (61.3)	0.99 (.611)
Insertion of arterial catheter	843 (77.8)	17 (100.0)	486 (77.9)	340 (76.9)	5.06 (.080)
Mechanical ventilator support	305 (28.2)	6 (35.3)	178 (28.5)	121 (27.4)	0.60 (.740)
Infection source control	234 (21.6)	5 (29.4)	117 (18.8)	112 (25.3)	7.25 (.027)

감염원 조절은 전체 234건(21.6%)을 시행하였으며, 저체온군 5건(29.4%), 정상체온군 117건(18.8%), 고체온군 112건(25.3%)으로 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(x^2=7.25, p=.027). 그 외 쇼크 관리는 강심제 사용 133건(12.3%), 적혈구 수혈 231건(21.3%), 스테로이드 사용 185건(17.1%), 초음파 사용 642건(59.3%), 중심정맥관 삽입 681건(62.9%), 동맥관 삽입 843건(77.8%), 인공호흡기 적용 305건(28.2%)을 시행하였으며 체온군 간에 유의한 차이가 없었다.

4. 체온군에 따른 임상적 결과 비교

대상자의 체온군에 따른 임상적 결과 차이는 다음과 같다(Table 4).

중환자실 이송은 저체온군 6명(35.3%), 정상체온군 267명(42.8%), 고체온군 193명(43.7%)으로 체온군 간에 유의한 차이가 없었다(x^2=0.50, p=.778). 28일 사망률은 저체온군 5명(29.4%), 정상체온군 202명(32.4%), 고체온군 73명(16.5%)으로 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(x^2=34.05, p<.001). 병원 내 사망률은 저체온군 5명(29.4%), 정상체온군 241명(38.6%), 고체온군 98명(22.2%)으로 체온군 간에 유의한 차이가 있었다(x^2=32.35, p<.001).

IV. 논 의

본 연구는 신속대응체계를 통해 확인된 병동 내 패혈증 환자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률의 차이를 분석하기 위해 시행된 후향적 단면 조사연구이다. 대상자의 체온군에 따른 일반적, 임상적 특성의 차이와 패혈증 번들의 이행도와 사망률의 차이를 확인함으로써, 특정 체온군에서의 패혈증 번들 이행과 패혈증 관리를 위한 기초 자료를 마련하고자 하였다.

본 연구에서는 정상체온군이 624명(57.6%)으로 대상자 중 가장 많은 비율을 나타내었으며 고체온군은 442명(40.8%), 저체온군은 17명(1.6%)이었다. 체온군에 따른 대상자의 일반적・임상적 특성을 비교 분석한 결과, 모든 활력 징후는 체온군 간에 유의한 차이를 보였다. 맥박수와 호흡수는 정상체온군보다 고체온군에서 높았지만 수축기압과 이완기압은 고체온군보다 정상체온군에서 낮았다. 또한 WBC, 크레아티닌, 그리고 SOFA 점수는 고체온군보다 정상체온군에서 더 높았다. 이 연구결과는 응급실 내 패혈증 환자를 대상으로 한 Park 등(2020)[17]의 연구결과와 동일하였다. 특히 SOFA 점수가 높고 알부민 수치와 pH 수치가 낮았으며, 고유량 비강 캐뉼라의 사용, 기계적 환기의 시행 등의 의료자원을 더 많이 사용하였다는 결과를 통해 정상체온군에서 질병의 중증도가 더 높음을 강조하였다. 또한, 응급실 내 패혈증 환자를 대상으로 한 다른 선행연구에서는 급성 신손상, 급성 폐손상 등의 장기 기능 장애의 비율이 고체온군보다 정상체온군에서 더 높았다[13]. 선행연구들은 본 연구와 동일하게 정상체온군의 비율이 가장 높았으며, 이러한 결과로부터 많은 패혈증 환자가 정상체온을 유지하면서도 중증도가 높을 수 있음을 알 수 있다. 따라서 체온이 정상이더라도 다른 활력 징후와 임상에서 시행된 검사들을 기반으로 환자를 정확히 평가하여 빠르게 패혈증을 인지하고 적절한 치료가 이루어질 수 있도록 노력해야 한다. 이를 위해 다양한 패혈증 조기 인식 전략이 필요할 수 있다. 예를 들어, SOFA 점수를 자동으로 계산하는 프로그램을 개발하면 의료진이 환자의 상태를 신속하고 정확하게 평가하는 데 큰 도움이 될 것이다. 또한, 패혈증이 의심되는 환자가 발생할 경우 즉시 적용할 수 있는 대처 프로토콜을 개발하는 것도 의료진이 일관된 대응을 할 수 있도록 돕고, 환자의 치료 효과를 극대화하는 데 기여할 수 있을 것이다.

Table 4. Comparison of Clinical Outcome by Body Temperature Groups (N=1,083)

Variable	Total (n=1,083)	Hypothermia (n=17)	Normothermia (n=624)	Hyperthermia (n=442)	χ^2 (p)
	n (%)				
ICU admission	466 (43.0)	6 (35.3)	267 (42.8)	193 (43.7)	0.50 (.778)
28-day mortality	280 (25.9)	5 (29.4)	202 (32.4)	73 (16.5)	34.05 (<.001)
Hospital mortality	344 (31.8)	5 (29.4)	241 (38.6)	98 (22.2)	32.35 (<.001)

ICU=Intensive care unit.

본 연구에서는 혈액 배양 검사, 1시간 패혈증 번들 이행도, 젖산 농도 재측정을 포함한 전체 패혈증 번들 이행도가 각 체온군 간에 유의한 차이를 나타내었으며, 정상체온군에서 가장 낮은 비율을 나타내었다. Park 등(2020)[17]의 연구에서는 혈액 배양 검사 이행도는 저체온군에서 가장 낮았지만, 전체 패혈증 번들 이행도는 정상체온군에서 유의하게 낮게 나타났다. 또한, 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 항생제 투약 역시 정상체온군에서 가장 낮은 비율을 나타냈다. Kushimoto 등(2019)[13]의 연구에서도 6시간 번들 이행율이 정상체온군에서 가장 낮게 나타나 본 연구결과와 동일하였다. 패혈증 번들 이행에 걸리는 시간은 정상체온군 패혈증 환자에서 Time zero부터 항생제 투약까지의 시간이 가장 오래 걸렸으며[18,22], 항생제 투약뿐만 아니라 혈청 젖산 농도 측정, 혈액 배양 검사에도 가장 많은 시간이 소요된 선행연구가 있었다[17]. 이는 비정상적인 체온은 의학적 개입이 필요한 시점으로 인지할 수 있으나 정상체온일 경우에는 패혈증 번들의 이행도가 감소할 수 있음을 시사한다. 따라서, 체온이 정상일지라도 활력 징후의 변화, 혈액 검사 수치나 SOFA 점수의 변화 등을 관찰함으로써 패혈증을 조기 인식하여 패혈증 번들 이행의 필요성을 적절히 평가해야 함을 알 수 있다. 이를 위해 의료진이 패혈증 환자의 급성 악화 징후를 정확히 식별하는 데 도움을 줄 수 있는 다양한 교육이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 대상자 중 234명(21.6%)이 패혈증의 원인이 되는 감염원을 치료하였다. 정상체온군이 가장 낮은 비율을 나타내었고, 고체온군, 저체온군 순으로 나타났으며 체온군 간에 유의한 차이를 나타내었다. 선행연구에 따르면 패혈증을 일으킨 감염원을 치료하였을 때 28일 사망률이 감소하였고[23], 6시간 이내에 패혈증 감염원을 치료하였을 때 90일 사망률이 감소하였다[24]. 이와 같이 감염원을 신속히 확인하고 이에 맞는 치료를 시행하는 것이 강조되고 있다[3]. 정상체온의 환자들에서는 패혈증을 인식하는 데 시간이 더 걸릴 수 있다. 이로 인해 패혈증의 감염원을 신속하게 치료하지 못하게 되고, 결국 사망률이 높아질 수 있다. 이러한 연관성을 명확히 이해하기 위해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 정상체온군이 다른 체온군에 비해 28일 사망률과 병원 내 사망률이 높게 나타났다. 패혈증 환자를 체온에 따라 분석한 선행연구에서는 저체온의 패혈증 환자가 가장 높은 사망률을 나타내었다[13,17,19]. 선행연구들은 주로 응급실 환경에서 시행되었으며, 체온의 비교는 응급실 입실 시 측정된 체온으로 시행되었다. 이와 대조적으로 본 연구는 신속대응체계 활성화 시점의 체온을 기준으로 분석하였다. 병동에 입원 중인 환자들은 이미 감염된 상태에서 항생제를 투약하고 있을 가능성이 크며, 체온 조절을 위해 해열제를 투약하는 경우도 있다. 또한 스테로이드를 사용 중인 환자나 혈액투석을 시행 중인 환자들은 정상체온으로 나타날 수 있어[14,25-27] 선행연구와의 차이가 있을 것으로 생각한다. 본 연구의 대상자들 또한 항생제, 스테로이드, 그리고 해열제 등을 사용하여 정상체온이 유지되었지만 패혈증으로 악화된 환자가 가장 많았다. 따라서 병동 내 정상체온의 환자들도 패혈증이 악화될 수 있음을 인지하여 의료진 간에 패혈증 치료계획을 수립하고 공유하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 신속대응체계 활성화 시점을 패혈증의 Time zero로 설정하였다. 이 시점의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률의 차이를 분석하였기 때문에 체온의 변화는 반영되지 않았다. 패혈증 환자의 체온패턴을 분석한 선행연구에서는 체온은 입원 기간 동안 달라질 수 있고, 패혈증 환자에서의 체온의 패턴은 중요한 정보를 제공할 수 있다고 하였다. 패혈증 환자가 사망하기 전 체온의 변화는 다양한 패턴을 보였으며, 일부 환자는 체온이 급격히 하락하거나 지속적으로 상승하는 등의 변동성을 보였다[28]. 따라서, 당시에 측정한 체온뿐만 아니라 체온의 변화를 모니터링하고 이러한 패턴을 인지함으로써 사망 위험을 조기에 파악하고 적절한 치료 전략을 시행하는 것이 중요할 수 있다. 이를 위해 병동 내 패혈증 환자들의 체온의 패턴과 관련된 패혈증 번들 이행도와 사망률에 대한 추가 연구가 필요하다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 후향적 연구로 본 연구에서 제외되었던 환자에 대한 정보가 본 연구결과에 영향을 미칠 수 있다. 둘째, 단일기관에서 시행된 연구로 연구결과를 일반화하기 어렵다. 하지만 현재 병동에 입원한 패혈증 환자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률에 대한 분석 연구는 미흡한 실정이기 때문에 본 연구의 결과는 앞으로 체온군에 따른 패혈증 환자의 임상 결과를 개선시키기 위한 새로운

전략을 위한 추후 연구에서 의미 있는 기초자료가 될 것이라고 생각한다. 셋째, Time zero의 기준을 신속대응체계 활성화 시간을 기준으로 하였기 때문에 패혈증 번들의 전반적인 이행도가 다른 연구보다 높았다. 여전히 패혈증 인식의 시기를 객관화하기 어려운 실정이므로 Time zero의 객관적인 기준이 필요할 것으로 생각된다. 넷째, 저체온군의 비율이 낮아 연구결과의 편향이 있을 수 있다.

본 연구는 병동에 입원한 패혈증 환자를 대상으로 한 국내 연구가 부족한 상황임에도 불구하고, 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률이 통계적으로 유의한 차이가 있는 것을 확인하였다. 정상체온군에서 전체 패혈증 번들 이행도가 가장 낮았고, 28일 사망률과 병원 내 사망률이 가장 높았다. 이는 정상체온 패혈증 환자의 패혈증 번들 달성의 중요성을 인식하는 데 도움이 될 수 있으며, 이러한 환자를 조기에 인식하여 패혈증 번들 이행도를 개선하기 위한 전략 개발의 기초자료를 제공하는 데 의의가 있다.

V. 결론 및 제언

본 연구는 신속대응체계를 통해 감별된 병동 내 패혈증 환자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률을 분석하기 위해 시행된 후향적 단면 조사연구이다.

본 연구결과, 병동 내 패혈증 환자에서 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률은 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 정상체온의 패혈증 환자는 패혈증 번들의 전체 이행도와 혈액 배양 검사 이행도가 가장 낮았고, 패혈증을 일으킨 감염원의 조절이 가장 적게 시행되었으며 28일 사망률과 병원 내 사망률이 가장 높았다. 따라서 정상체온 패혈증 환자들은 조기에 인식되어 적절히 관리되어야 하며, 패혈증 번들 이행도 개선을 위한 전략이 요구된다. 이를 위해 SOFA 점수 자동 계산 프로그램 및 패혈증 의심 환자 발생 시 적용 가능한 대처 프로토콜의 전산 개발과 패혈증 교육 등이 필요하다고 사료된다.

본 연구를 바탕으로 다음과 같이 제언한다. 첫째, 정상체온 환자의 패혈증 번들 지연과 병원 내 사망률 간의 연관성 입증에 관한 후속 연구를 제언한다. 둘째, 병동 내 패혈증 환자를 대상으로 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률에 대한 전향적 연구를 제언한다. 셋째, 본 연구는 일 상급종합병원에서 시행된 연구로 연구결과를 일반화하기에는 제한이 있으므로 다기관에서 시행하는 후속 연구가 필요하다. 또한 병동에 입원한 패혈증 환자의 체온군에 따른 패혈증 번들 이행도와 사망률 분석에 관한 선행연구가 많지 않으므로 반복 연구가 필요하다.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This study received no external funding.

ORCID

Kang, Juwon : https://orcid.org/0009-0008-1561-2778
Choi, Hye-Ran : https://orcid.org/0000-0001-5683-7916

REFERENCES

1. 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). The Journal of the American Medical Association. 2016;315(8):801-10. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287
2. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. New England Journal of Medicine. 2017;377(5):414-7. https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170
3. 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 Medicine. 2021;47(11):1181-247. https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
4. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: new definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017;10:204-12. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013
5. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying patients with sepsis on the hospital wards. American College of Chest Physicians. 2017;151(4):

898-907.
https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.020
6. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Critical Care Medicine. 2012;40(3):754-61.
https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db65
7. Statistics Korea. 2020 Annual Report on the Causes of Death Statistics [Internet]. [cited 2021 September 28]. Available from:
https://kostat.go.kr/board.es?mid=a10301060200&bid=218&act=view&list_no=403046
8. 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. American College of Chest Physicians. 1992;101(6):1644-55.
https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644
9. Churpek MM, Zadravecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;192(8):958-64.
https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0275OC
10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. New England Journal of Medicine. 2015;372(17):1629-38.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236
11. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. Intensive Care Medicine. 2018;44:925-8.
https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119
12. van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF, et al. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. Critical Care Medicine. 2014;42(8):1890-8.
https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000297
13. Kushimoto S, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, et al. Impact of body temperature abnormalities on the implementation of sepsis bundles and outcomes in patients with severe sepsis: a retrospective sub-analysis of the focused outcome research on emergency care for acute respiratory distress syndrome, sepsis and trauma study. Critical Care Medicine. 2019;47(5):691-9.
http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003688
14. Choi SH, Son JS, Oh DK, Huh JW, Lim CM, Hong SB. Rapid response system improves sepsis bundle compliances and survival in hospital wards for 10 years. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(18):4244. https://doi.org/10.3390/jcm10184244
15. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Intensive Care Medicine. 2014;40(11):1623-33.
https://doi.org/10.1007/s00134-014-3496-0
16. Khodorkovsky B, Youssef E, Adamakos F, Cina T, Falco A, LaMura L, et al. Does initial temperature in the emergency department predict outcomes in patients admitted for sepsis? The Journal of Emergency Medicine. 2018;55(3):372-7.
https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.06.008
17. Park SH, Jeon KM, Oh DK, Choi EY, Seong GM, Heo JW, et al. Normothermia in patients with sepsis who present to emergency departments is associated with low compliance with sepsis bundles and increased in-hospital mortality rate. Critical Care Medicine. 2020;48(10):1462-70.
https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004493
18. Henning DJ, Carey JR, Oedorf K, Day DE, Redfield CS, Huguenel CJ, et al. The absence of fever is associated with higher mortality and decreased antibiotic and IV fluid administration in emergency department patients with suspected septic shock. Critical Care Medicine. 2017;45(6):e575-82.
https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002311
19. Ramgopal S, Horvat CM, Adler MD. Association of triage hypothermia with in-hospital mortality among patients in the emergency department with suspected sepsis. Journal of Critical Care. 2020;60:27-31.
https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.011
20. Asan Medical Center. Body temperature measurement [Internet]. [cited 2021 September 14]. Available from:
http://www.asannet.amc.kr
21. MERIT Study Investigators. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. The Lancet. 2005;365(9477):2091-7.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66733-5
22. Dias A, Gomez VC, Viola LR, Rodrigues ACP, Weber SP, Tartaro L, et al. Fever is associated with earlier antibiotic onset and reduced mortality in patients with sepsis admitted to the ICU. Scientific Reports. 2021;11(1):1-5.

https://doi.org/10.1038/s41598-021-03296-7
23. Kim HJ, Chung SP, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim KS, et al. Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multicenter observational study. Journal of Critical Care. 2019;53:176-82.
https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.06.012
24. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, et al. Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. Journal of American Medical Association Surgery. 2022;157(9):817-26.
https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.2761
25. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. Critical Care. 2012;16(1):1-13.
https://doi.org/10.1186/cc11211
26. Usvyat LA, Raimann JG, Carter M, van der Sande FM, Kooman JP, Kotanko P, et al. Relation between trends in body temperature and outcome in incident hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(8):3255-63.
https://doi.org/10.1093/ndt/gfr808
27. Vestjens SM, Spoorenberg SM, Rijkers GT, Grutters JC, Van De Garde EM, Meijvis SC, et al. Antipyretic effect of dexamethasone in community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal. 2015;46(2):570-3.
https://doi.org/10.1183/09031936.00224814
28. Drewry AM, Fuller BM, Bailey TC, Hotchkiss RS. Body temperature patterns as a predictor of hospital-acquired sepsis in afebrile adult intensive care unit patients: a case-control study. Critical Care. 2013;17(5):1-11.
https://doi.org/10.1186/cc12894