# Szepszis: klinikai laboratóriumi vonatkozások

Kristóf Katalin
Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Mikrobiológiai Laboratórium

# Szepszis?

- Több, mint 30 éve keressük a definíciót…
- 1904 Sir William Osler
  - „*Except a few occasions, the patients seems to die from the body's response to infection rather than from it*”
  - Proinflammatorikus és antiinflammatorikus erők küzdelme

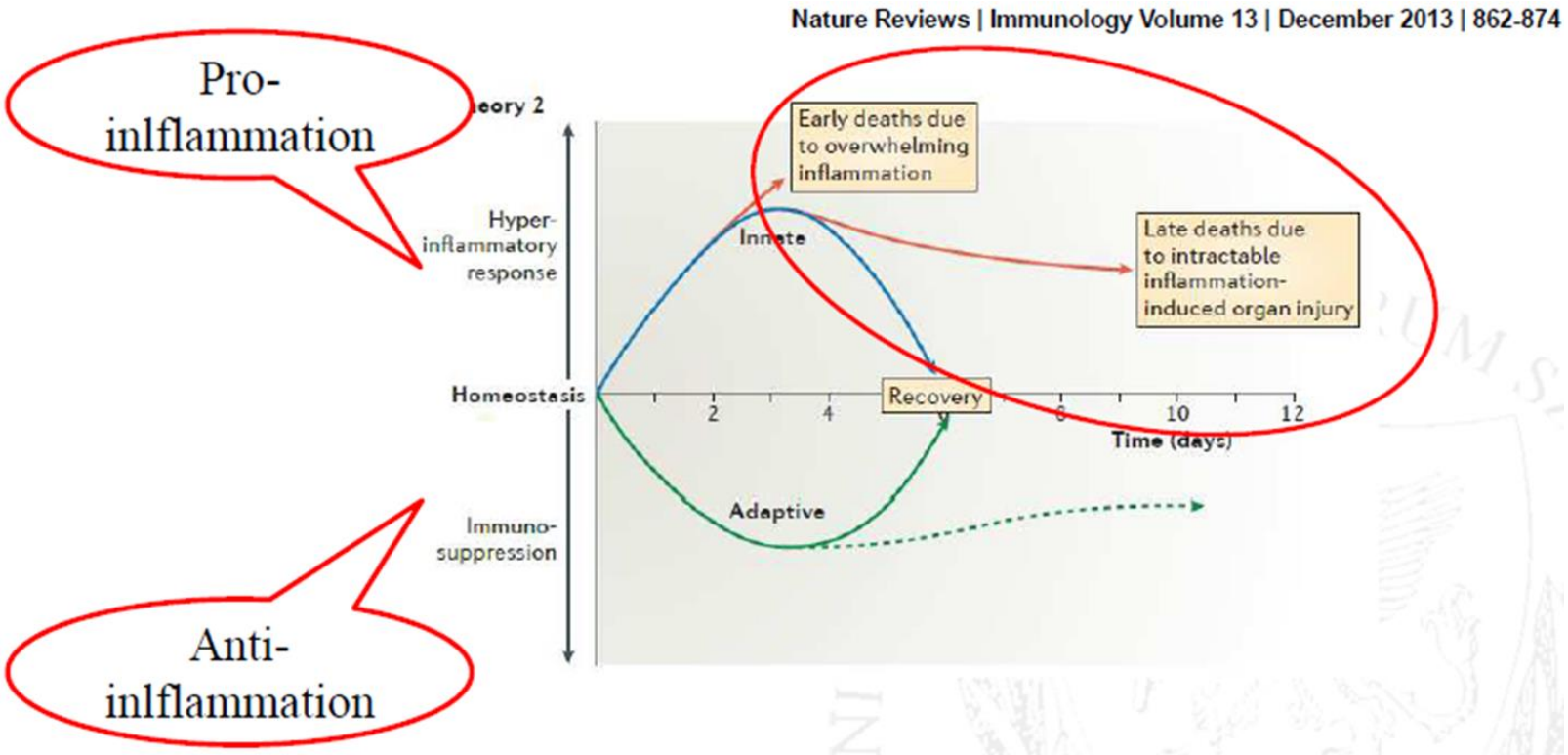


**Table 1.** A Comparison of the SSC and Sepsis-3 Definitions

| Terminology | SSC Definitions[9, 13] | Sepsis-3 Definitions[1] |
|---|---|---|
| SIRS | The presence of at least two of the following clinical criteria:<br>• Temperature, < 36°C or > 38.3°C<br>• Heart rate, > 90 bpm<br>• Respiratory rate, > 20 bpm, or $PaCO_2$, < 32 mmHg<br>• WBC count, < 4,000 $mm^3$ or > 12,000 $mm^3$ | Not part of the definition |
| Sepsis | The presence of at least two SIRS criteria and known or suspected infection | • Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated patient response to infection.<br>• In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to infection causes injury to itself and its organs. |
| Severe Sepsis | • Sepsis-induced hypotension<br>• SBP, < 90 mmHg<br>• MAP, < 70 mmHg, or an SBP reduction of 40 mmHg from baseline<br>• Serum lactate, > 2 mmol/L<br>• Signs of organ dysfunction (acute oliguria, for example) | Not part of the definition |
| Septic Shock | Sepsis-induced hypotension that persists despite adequate fluid resuscitation and requires vasopressors to support perfusion | Septic shock is seen in patients with sepsis who develop underlying circulatory and metabolic abnormalities resulting in hypotension that require vasopressors to maintain a MAP of ≥ 65 mmHg and having a serum lactate level of ≥ 2 mmol/L despite adequate volume resuscitation, resulting in a higher risk of mortality. |

MAP = mean arterial pressure; $PaCO_2$ = partial pressure of arterial carbon dioxide; SBP = systolic blood pressure; Sepsis-3 = Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock; SIRS = systemic inflammatory response syndrome; SSC = Surviving Sepsis Campaign; WBC = white blood cell.

## The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score[15]

A clinical evaluation of the patient that includes laboratory values (bilirubin, creatinine, coagulation studies, and arterial blood gases) is needed to calculate a SOFA score. The SOFA score is most commonly used in the ICU practice setting.

The following are the abnormal physiologic SOFA parameters, each of which receives a score of 2 or higher:

- $PaO_2$:$FiO_2$, < 300 mmHg
- platelets, $< 100 \times 10^3/mm^3$
- bilirubin, ≥ 2 mg/dL
- hypotension requiring vasopressor support
- Glasgow Coma Scale score, ≤ 12
- creatinine, ≥ 2 mg/dL, or urine output < 500 mL/day

Physiologic parameters are scored from 0 (normal function) to 4 (organ failure). Each parameter is scored individually, after which a total score is derived to suggest severity of illness. The higher the cumulative score, the greater the patient's risk. A score of 2 or higher in any system indicates an elevated risk of organ dysfunction, poor outcome, or death.

An online SOFA calculator can be found at www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score.

$FiO_2$ = fractional inspired oxygen; $PaO_2$ = partial pressure of arterial oxygen.

## The Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score[1]

The following are the abnormal physiologic qSOFA parameters:

- systolic blood pressure, ≤ 100 mmHg
- respiratory rate, ≥ 22 breaths per minute
- any change in mental status

Patients are assigned one point for each abnormal parameter. Non-ICU patients with a total score of 2 or 3 are considered at elevated risk for an extended ICU stay or death and should be assessed for evidence of organ dysfunction using the SOFA. An online qSOFA calculator can be found at www.mdcalc.com/qsofa-quick-sofa-score-sepsis.

Special Article

# The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update

Mitchell M. Levy, MD, MCCM[1]; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM[2]; Andrew Rhodes, MBBS, FRCA, FRCP, FFICM, MD (res)[3]

Downloaded from

- Measure lactate level. Remeasure if initial lactate is >2 mmol/L.
- Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
- Administer broad-spectrum antibiotics.
- Begin rapid administration of 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥4 mmol/L.
- Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥65 mm Hg.

**"Time zero" or "time of presentation" is defined as the time of triage in the Emergency Department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of sepsis (formerly severe sepsis) or septic shock ascertained through chart review.*

**Figure 1.** Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Bundle of Care.*

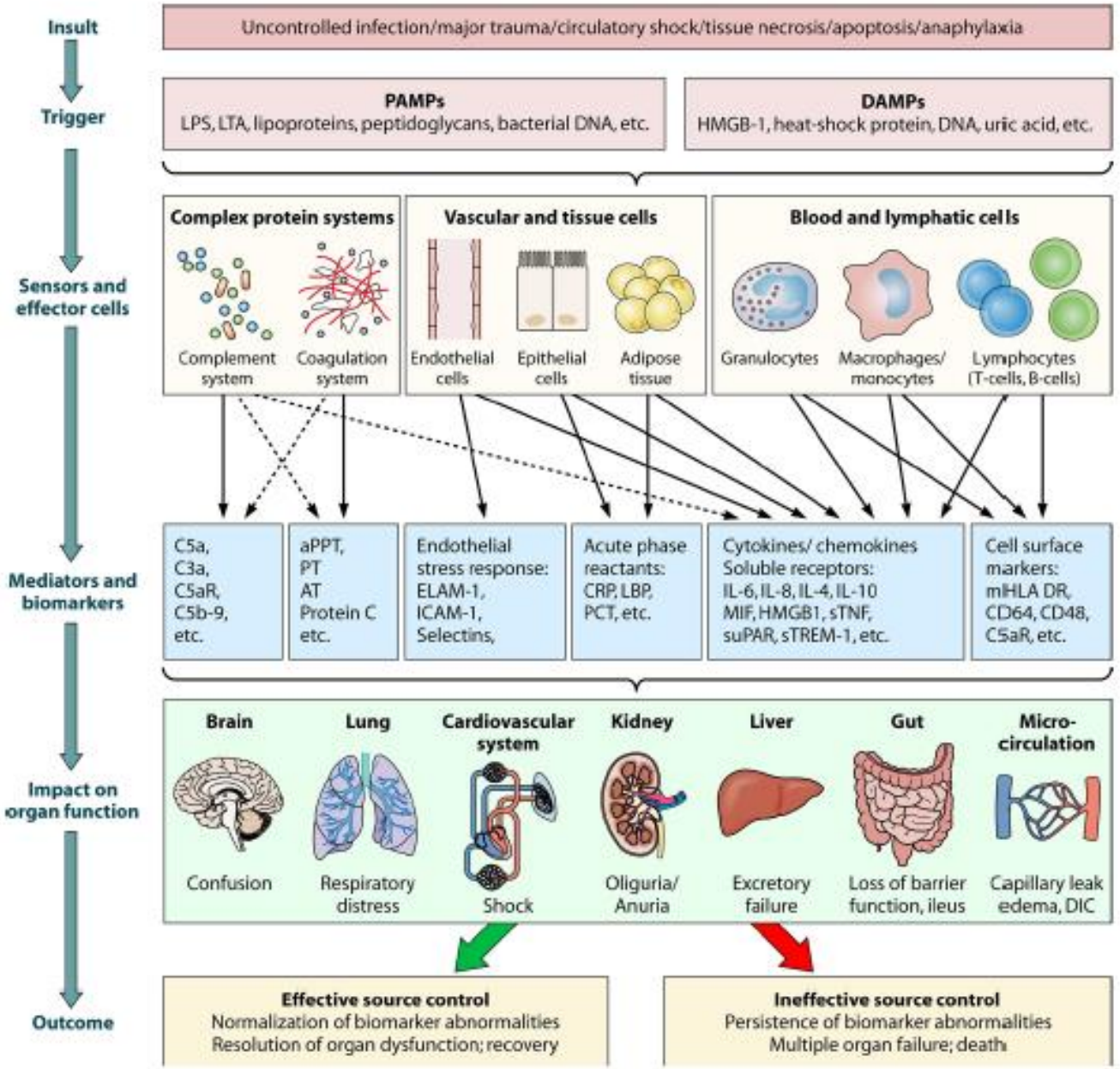



FIG 1 The inflammatory response. This simplified overview shows the course of the inflammatory response. An insult triggers the release of PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) and/or DAMPs (danger-associated molecular patterns), which are sensed by pattern recognition mechanisms such as receptors (pattern recognition receptors (PRRs) on the cell surface or within the cytosol or nucleus of sensor cells as well as by pattern-recognizing complex systems such

# A szepszis mikrobiális háttere

## A) Gram(-) baktériumok endotoxinjának hatása

- keringésbe kerülő endotoxin (LPS) a plazmában, fehérjéhez kötődik (LBP)
- LBP mennyisége az infekció kezdetén 100-szorosára nőhet
- LPS-LBP komplex a Mo/MΦ sejtek külső részén található CD14 receptorhoz kötődik (⇒ TNF termelés indul...)
- endotoxin kötő receptorokkal rendelkeznek a thrombocyták, a B lymphocyták és a PMN-ek is

## B) Gram(+) baktériumok sejtfalának anyagai (proteoglycan, teicholsav)

## C) Bakteriális termékek, extracelluláris enzimek, toxinok

- streptococcusok streptokinase-ja, streptolizin-O, *E. coli* α-hemolizinje, *P. aeruginosa* A toxinja, streptococcusok exotoxinja, staphylococcusok TSST-1-e

## D) Candidák mannánja

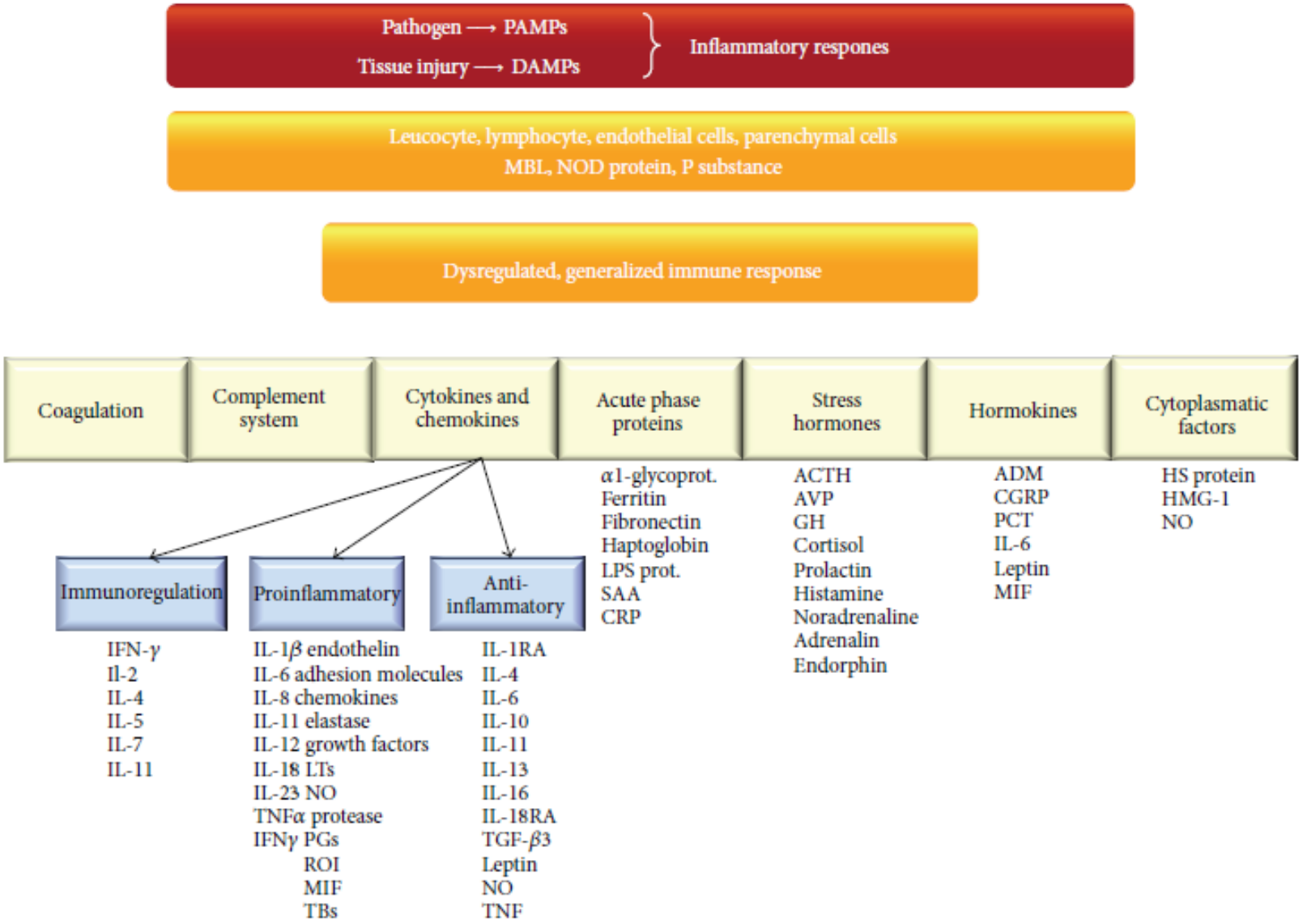



FIGURE 2: The main pillars of systemic inflammatory response. PAMPs: pathogen-associated molecular pattern, DAMPs: damage-associated molecular pattern molecules, MBL: mannose-binding lectin, NOD protein: nucleotide-binding oligomerization domain protein, and NALP: a type a NOD like receptors. For explanation, see text.

# Milyen kérdésekre vár választ a klinikai orvos?

- Van-e gyulladás?
- Ha van, akkor mi okozza (résztvevők azonosítása)?
- Milyen károsodást kísért vagy okozott?

- Kezelésre adott válasz, progresszió mértéke

# Problémák:

1. Lokális folyamatot szeretnénk jellemezni úgy, hogy szisztémás forráshoz (vérminta) jutunk csak hozzá. FOLYAMATOK HELYSZÍNE A SZÖVET, NEM A VÉRÁRAM (szerencsés esetben)
2. Az egyes lokalizációk szisztémás megjelenése változó (pl. vér-agy gát, letokolt tályog vs. nyirokrendszer)
3. Időben dinamikusan változó paraméterek
4. ASPECIFIKUS
5. *Olyan paramétereket javasolt vizsgálni, melyek elég stabilak (rutin laboratóriumi körülmények között meghatározhatóak)*
6. *Különböző érzékenységű mérőeszközök*

=> KLINIKUMMAL össze kell vetni.

## **Diagnosztika -** laboratóriumi vizsgálatok

• kvalitatív vérkép (leukocytosis, toxikus granuláció)

• eosinopenia

• thrombocytopenia: DIC, thrombocytosis: akut fázis válasz)

• PCT, CRP (citokinek koncentrációja) ↑ - akut fázis reakciók

• SeFe ↓, Se anorganikus foszfát (↓ Gram(-) 70%, ↓ Gram(+) 20%)

• respiratórikus alkalózis → metabolikus alkalózis

• hypalbuminaemia

• Szervkárosodások előtt: protein C, antitrombon hiány, D-dimer szint nő, PT és PTT megnyúlt

•laktátszint >2 mmol/l (szöveti hipoxia)

•Vesekárosodás: Kreatininszint kiindulási értékhez képest nő; enyhe proteinuria → anuria

• Akut májkárosodás hipoperfúzió miatt: Májenzim-értékek: ALP, SGOT, SGPT, bilirubin szint nő

•szénhidrát anyagcsere zavarát jelző paraméterek

# LÁZ

Pirogének szabadulnak fel aspecifikus módon (granulocitákból és monocitákból) => láz

- Visszatérő láz: 1-2 °C-os napi hőingadozás – purulens folyamatok és tbc
- Intermittáló / szeptikus láz: 2 – 3 °C-os hőmérséklet-emelkedés, hidegrázás (Pneumonia és cystitis)
- Folyamatos láz: napi ingadozás 1 °C-on belül. (Vírusfertőzés, bacterialis endocarditis, daganat)
- Bifázisos láz típus: láz és láztalan napok váltják egymás. (Malária, Hodgkin-kór)
- FUO: 1 hét után sem derül ki, mi a láz oka (40%: fertőzés, 20% daganat, 20% kötőszöveti betegség; 20% egyéb)

# VÉRKÉP

Akut purulens bakteriális fertőzés:

emelkedett fehérvérsejtszám (>15 G/L)

**kvalitatív vérkép**

**leukocytosis: fehérvérsejtek >80%-a granulocita**

**stabok aránya nő - balra tolt vérkép,**

**toxikus granuláció**

eosinopenia

thrombocytopenia

Szöveti nekrózis és steril gyulladás:

granulocitaszám kismértékben nő

Krónikus gyulladás:

normál fehérvérsejtszám, gyakran monocitózis

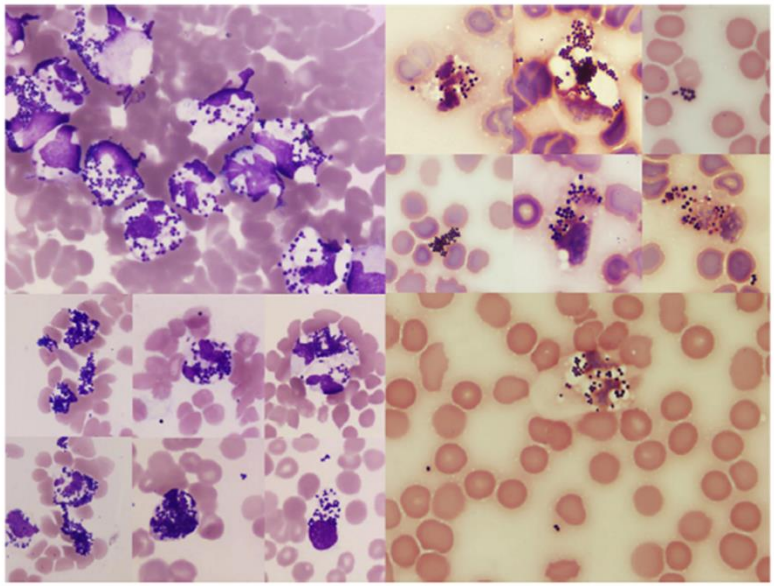


Fig. 1. Blood smear revealing activated neutrophils phagocyting bacteria and free cocci in clusters (MGG stain-left ; Gram stain-right x 500).

# Vérsejtsüllyedés (ESR)

- Akut fázis reakcióval arányosan fokozódik a vörösvérsejtek ülepedésének a sebessége
- 24 órával a gyulladás kezdete után nő az ESR.
- Befolyásolja: akut fázis fehérje, alfa-globulin (27%), fibrinogén (55%), immunglobulin (11%), albumin (7%)

- Befolyásolja (aspecifikusan):
  - Menstruációs ciklus, terhesség
  - Vörösvérsejt-szám: anémiában nőhet (mikrociter anémiában kevésbé)
  - Vörösvérsejt-rendellenességek (pl. sarlósejtes anaemia)
  - Gyógyszerszedés
    - emeli: NSAID, kortizol, antikoncipiens

# Vérsejtsüllyedés

## Mibe kell levenni?

**Citrátos cső** (‘fekete kupakos’)

1,6 ml vér, 0,4 ml citrát (3,8%-os)

FONTOS AZ **ARÁNY**!:

több citrát, nagyobb az ESR

kevesebb citrát, kisebb az ESR

## Mire kell odafigyelni?

*Vérvételt követően 2 órán belül el kell kezdeni.

*Megfelelő ideig (1 órán át) történjen a mérés;

*Cső függőlegesen álljon.

*Szobahőn kell történjen.

<18 °C esetén: értékelhetetlen (alacsony)

>24 °C esetén: ugrásszerűen nő, 27 °C-on kétszeresére nő

**Referenciatartomány:**
**férfiaknál <10 mm/óra, nőknél < 15 mm/óra**

# Akut fázis reakció

- Szöveti sérülés helyén citokinek szabadulnak fel

(IL-1, TNF-α és IL-6) => PGE2 termelés

- Hipofízis-mellékvesetengelyre hatva: ACTH, ill. kortizoltermelés

- Pár napig tart

- Immun-, kardiovaszkuláris- központi idegrendszerre hat.

FONTOS: májmetabolizmus megváltozik!

=>MÁJBAN KÉPZŐDŐ FEHÉRJÉK MENNYISÉGE ÉS ARÁNYA IS VÁLTOZIK

# Akut fázis reaktánsok

‘Pozitív’:

**prokalcitonin**

**C-reaktív fehérje (CRP)**

komplementek

szérum amiloid

koagulációs fehérjék (fibrinogén, vWF)

proteináz gátlók (α1-antitripszin, α1-kimotripszin, α2-antiplazmin, PAI I)

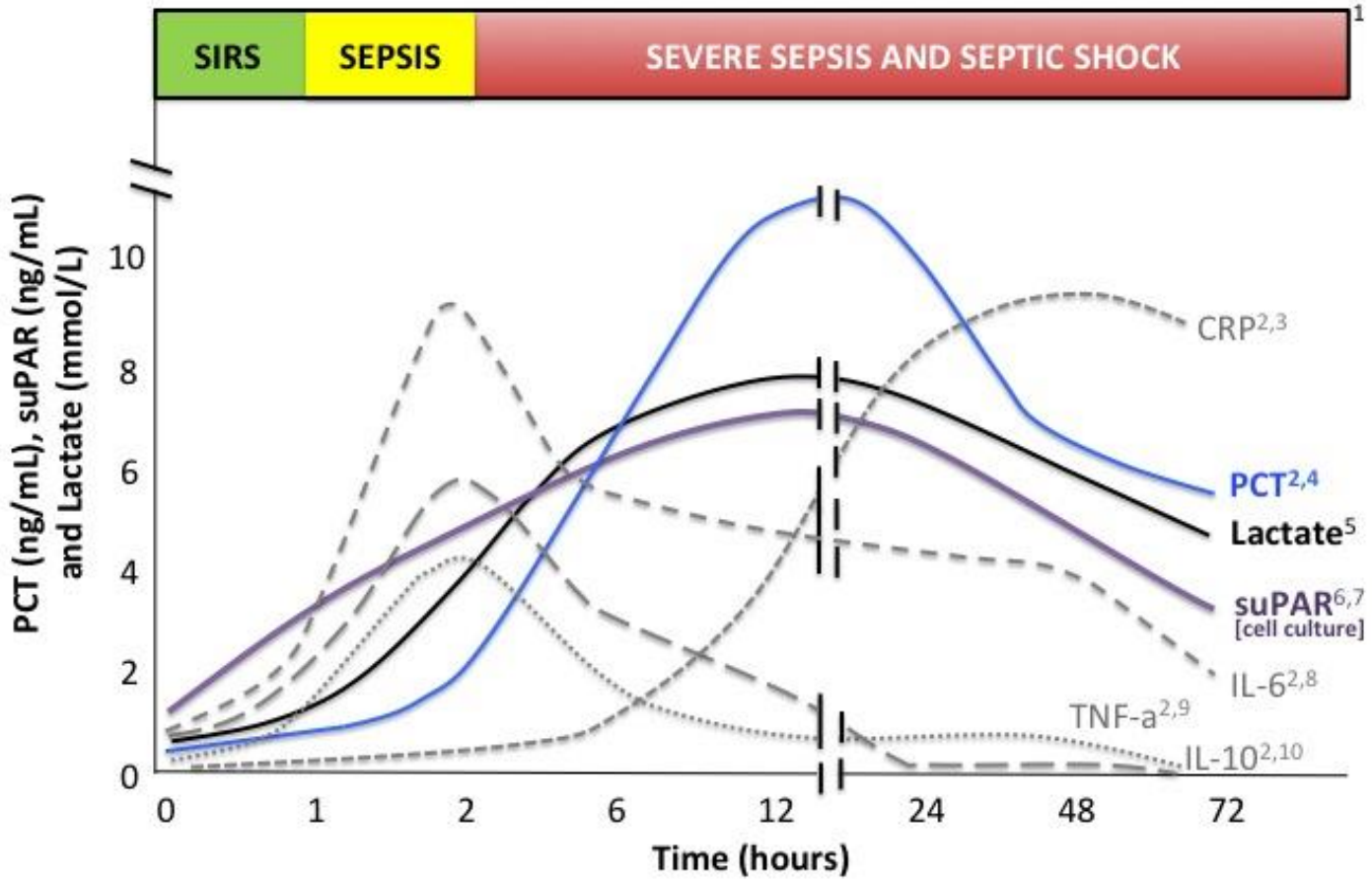
fémkötő (és csökkentő) fehérjék (haptoglobin, hemopexin, cöruloplazmin, mangánSOD, ferritin, hepcidin)

egyéb fehérjék: α1 savas glikoprotein, CITOKINEK

‘Negatív’:

albumin, pre-albumin, transzferrin, apoA1, apoA22, vas

# Sepsis Biomarker Time Course Following Pathogen Exposure




**References:** [1]Meisner M, et al. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:989-995. [2]Meisner M. J Lab Med 1999;23:263-272. [3]Schmit X, et al. *Infection* 2008;36:213-219. [4]Gibot S, et al. *Crit Care Med* 2005;33:792-796. [5]Bakker J, et al. *Am J Surg* 1996;171:221-226. [6]Dekkers PE, et al. *Infect Immun* 2000;68:2156-2160. [7]Donadelo, et al. BMC Medicine 2012;10:2. [8]Damas P, et al. *Ann Surg* 1992;215:356-362. [9]Damas P, et al. *Crit Care Med* 1989;17:975-978. [10]Wu H, et al. *Inflam Res* 2009;58:385-393.

# CRP : C-reaktív protein

- Májban citokinhatásra termelődő fehérje (pneumococcus sejtfalában lévő C-frakciójú poliszachariddal reagál)
- Öt alegységből álló kalciumkötő fehérje.
- Akut fázisreaktáns: akár a májban termelődő fehérjék 20%-át is CRP-szintézis teheti ki (1 gramm/nap is lehet a termelés!)
- Endogén és exogén ligandokat köt, opszonizációjukat elősegíti.
  - Endogén: elpusztult sejtek, sejttörmelékek
  - Exogén: baktérium, gomba, parazita
- Komplementet aktivál; fagocitózist serkent, limfociták Fc receptoraihoz kötődik

**Mérése:**

Szérumból (piros kupakos cső)

esetleg heparinos mintából

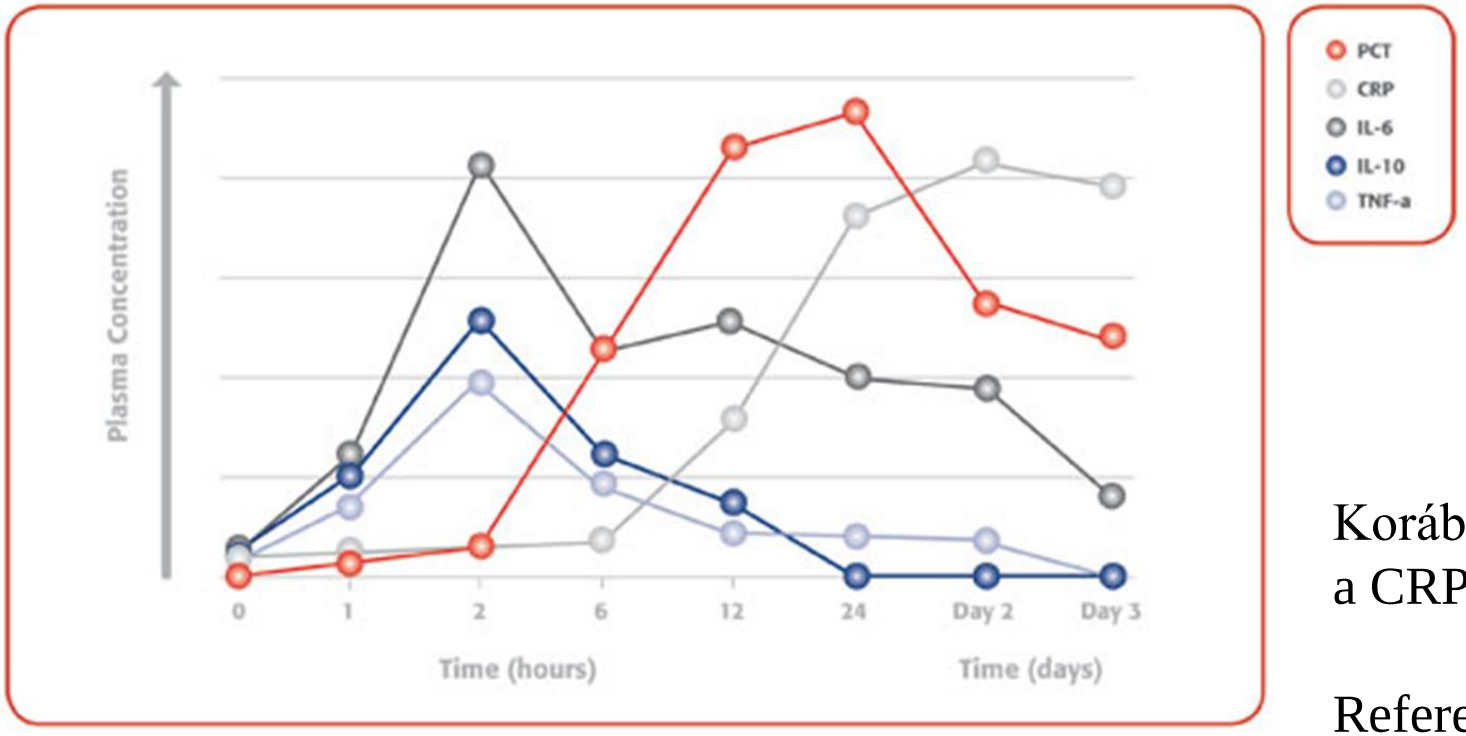
Immunoassay alapú, eltérő szenzitivitású mérőmódszerek (‘hiperszenzitív CRP-teszt, hsCRP)

**Referenciatartomány: < 5 mg/l**

- Nagyon nagy mértékben emelkedik szintje bakteriális fertőzésben;
  - gyorsan reagál (?) (12-24h),
  - 2-3 nap múlva csúcskoncentráció,
  - féléletideje néhány nap
- Szintje emelkedik gombás, virális fertőzésekben, lokális elváltozások, trauma, műtétek után, autoimmun betegségekben
- => szenzitív, de nem specifikus

# Procalcitonin

- Kalcitonin propeptidje, pajzsmirigy C-sejtjeiben termelődik.
- Fertőzések kapcsán intestinalis és pulmonaris termelődés is jelen lehet.
- Szerepe nem ismert (chemokin).




PCT's unique kinetics following a bacterial challenge make it a rapid and specific marker of sepsis.

Korábban „jelez", mint a CRP!

Referencia-tartomány: <0,5ug/l

Table 1: Comparison of CRP versus PCT (advantages and disadvantages).

| | CRP | PCT |
|---|---|---|
| Differentiating bacterial infection from SIRS | – [27] | Specific for bacteria [28, 29] |
| Response to infection | Slower (days) [27] | 2–6 hours [30] |
| Peak response after infection | 2-3 days [27] | 12–48 hours [27] |
| Half-life | Several days [27] | 20–35 hours [31] |
| Plasma kinetic | Slow [27] | Rapid [27] |
| Price | + | ++++ |
| Correlating disease severity and progression | Slightly [27] | +++ [32] |
| Correlating effective therapy | + | +++ [33, 34] |
| Prognostic factor for mortality | Weak or nonexistent [27] | Good predictor [31, 32] |
| Differentiating G+ from G– | – [35] | ++ [35] |
| Response to other factors | Virus, autoimmune diseases, local infections, surgery, trauma [27] | Surgery, trauma, burn, cardiogenic shock, liver cirrhosis [36–38] |
| Fungal infection | same as bacterial [35] | Slightly elevated [35] |
| Immunosuppression | Formation can be changed [27] | The induction is reduced [27] |
| Biological effect | Opsonin for phagocytosis [27] | Chemokine [27] |
| Sensitivity/specificity | Sensitive but nonspecific [27] | Sensitive and specific [27, 39] |
| General use | Outpatient care [27] | In intensive care [27] |

Gram- >> Gram +>gomba
Vírusfertőzés: általában alacsony marad, de súlyos állapotban nőhet

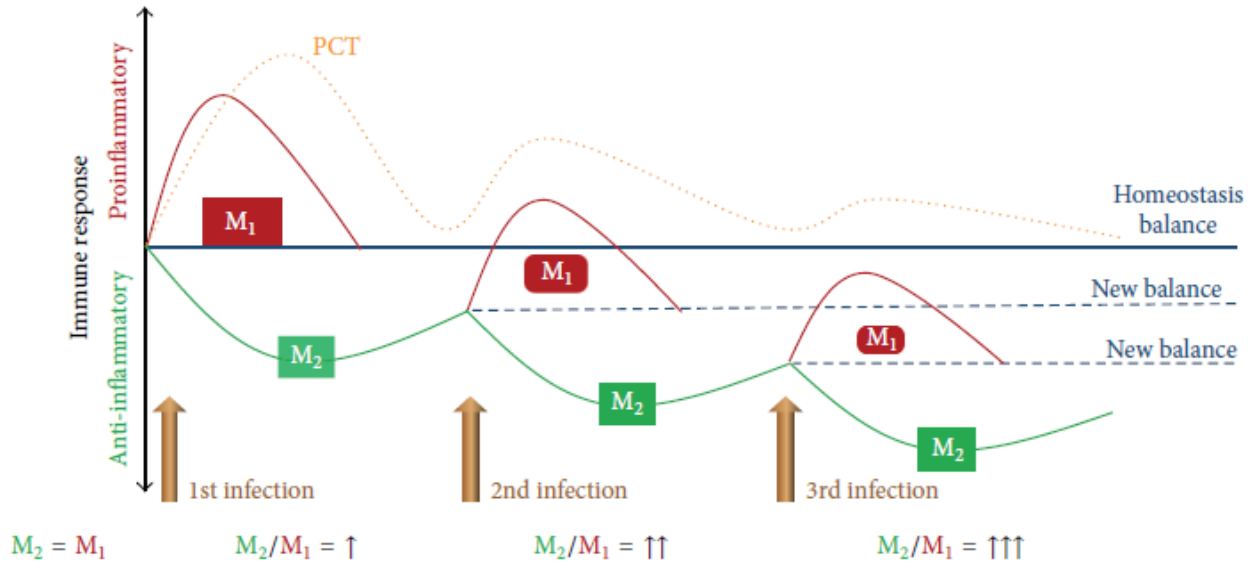
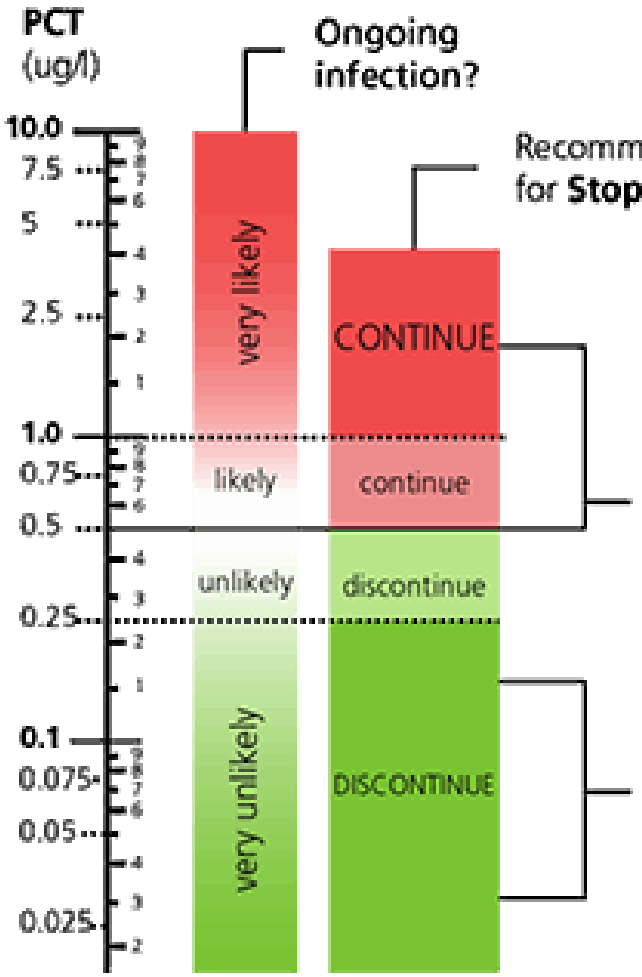



FIGURE 3: Procalcitonin response to consequent infectious insults. During regulated inflammatory response the two phenotypes of macrophages, (M) the proinflammatory ($M_1$) and anti-inflammatory ($M_2$), are balanced. As time goes by due to a dysregulated response patients become immunoparalyzed; in other words, $M_2$ overwhelms $M_1$; hence, forces are shifted towards "new balance." This is reflected by lower PCT peak levels after each new infectious insult, which can be of the same gravity clinically. For further explanation see text.

Jelenlegi ajánlások:

- Az adott PCT értékelése különböző módon kell történjen: etiológia, betegség kezdete, anamnézis
- szövetek/szervek bármilyen okból kialakuló hipotenziója/hipoperfúziója emeli a szintjét - DAMP! (steril akut pancreatitis, ischémiás/reperfúziós sérülés, műtét)
- Inkább monitorozása, dinamikájának követése javasolt




Important considerations and overruling criteria

- Consider the course of PCT
- If antibiotics are continued:
  - Daily measurement of PCT; discontinue antibiotics when PCT decreases >80% of the peak level or an absolute PCT value <0.5 ng/ml is reached.
  - If PCT remains high, consider treatment failure.

- Always consider clinical course of patients in addition to PCT levels.
- If Antibiotics are discontinued, close clinical evaluation is recommended.

# Egyéb biomarkerek

HEPCIDIN: Gyulladásnál szintje nő; csökkenti a plazma vasszintet
CITOKINEK:
Sepsisre jellemző: GCSF, IL-1receptor alfa, IL-4, IL-10, GRO-α, IL-8, IL-12, IP*-10
Túlélésre prediktív: IL-6, IL-12, IL-18, TNF
Szövődményre prediktív: IL-8
High-mobility group 1 protein (HMG-1): Súlyosan beteg szeptikus betegeknél szintje nő
Makrofág migráció gátló faktor (MIF-1): szisztémás fertőzésben szintje nő
nem alkalmas a fertőzéses – nem fertőzéses eredetű gyulladás elkülönítésére
Biomarkerek: sejtmarkerek: (sejtfelszíni markerek, melyek solubilis formában meg jelennek a szérumban. Pl. CD14 (‘presepsin’), CD64, CD163, mHLA-DR, TREM-1*, suPAR**, CCR CCR, CRTh2, CD25 – prognosztikai markerként használhatók
Endotélsejt károsodást jelző biomarkerek: VCAM-1, E-selectin: prognosztikus MOF-ra; ELAM: szepszis felismerése; L-selectin, CGRP,
=> Neopterin: Celluláris immunválasszal kapcsolatban termelődik (vírusfertőzés)
Segít a bakteriális és a vírusos fertőzések elkülönítésében
Immunválaszt jelezheti (transzplantáció)

Eset megbeszélés

80 éves nőbeteg, SBO érintésével érkezik a klinikára gondozóotthonban észlelt láz, etetési, itatási nehezítettség miatt

1. nap.

WBC: 34,74 Giga/L, L-NEU:96,6 %, Eosinofil:0,1%, Limfocita:1,2%
Hgb:93 g/L, Hematokrit:0,28 L/L, MCV:100.0 fl
Thr:138 Giga/L
Glükóz: 3,0 mmol/L, CN: 12,5 mmol/L, Creatinin:121 umol/L (GFR: 36,3 ml/min/L)
GOT:226 U/L, GPT:163 U/ml, GGT:67 U/L
Összfehérje: 44.5 g/L, albumin:24.5 g/L,
Foszfát: 0,57 mmol/L
CRP: 87.3 mg/L

Vérnyomás: 95/55 Hgmm, Pulzus:90/min
Rtg: mellkas rendben

Felvételkor kontaktusba a beteg *alig vonható*

Sürgősségin: vizelet, 1 pár hemokultúra vétele mikrobiológiai vizsgálatra
Osztályon vizelet vizsgálata: pyuria (?)

Eset megbeszélés

80 éves nőbeteg, SBO érintésével érkezik a klinikára gondozóotthonban észlelt láz, etetési, itatási nehezítettség miatt

1. nap. Laboratóriumi vizsgálatok:

WBC: 34,74 Giga/L, L-NEU:96,6 %, Eosinofil:0,1%, Limfocita:1,2%

Hgb:93 g/L, Hematokrit:0,28 L/L, MCV:100.0 fl

Thr:138 Giga/L

Glükóz: 3,0 mmol/L, CN: 12,5 mmol/L, Creatinin:121 umol/L (GFR: 36,3 ml/min/L)

GOT:226 U/L, GPT:163 U/ml, GGT:67 U/L

Összfehérje: 44.5 g/L, albumin:24.5 g/L,

Foszfát: 0,57 mmol/L

**CRP: 87.3 mg/L**

Vérnyomás: 95/55 Hgmm, Pulzus:90/min

Rtg: mellkas rendben

Felvételkor kontaktusba a beteg *alig vonható*

Sürgősségin: vizelet, 1 pár hemokultúra vétele mikrobiológiai vizsgálatra

Osztályon vizelet vizsgálata: pyuria

=> Húgyúti fertőzés: Ciprofloxacin terápia indítása (szupportív kezelés mellett)

2. nap:
Mikrobiológia jelzi:
a hemokultúra pozitív lett: Gram festett kenetben Gram-negatív pálcák láthatók

Vizelet: >10’5 CFU/ml E. coli; rezisztencia vizsgálat folyamatban

3. nap:

**WBC: 39.99 Giga/L, L-NEU:96,7 %,** Eosinofil:0,0%, Limfocita:1,2%

Hgb:98 g/L, Hematokrit:0,28 L/L, MCV:96,9 fl

Thr:57 Giga/L

Glükóz: 6,8 mmol/L (POCT készülékkel mérve), CN: 12,5 mmol/L, Creatinin:245 umol/L (GFR: 15,5 ml/min/L)

CRP: 395.0 mg/L

PCT: 118.00 ug/L

Vizelet vizsgálata: pyuria, zsúfolva bakt.

HK, Vizelet-tenyésztés eredménye: Ciprofloxacinra rezisztens E. coli

=> Rocephinre váltás

3. nap:
**WBC: 39.99 Giga/L, L-NEU:96,7 %,** Eosinofil:0,0%, Limfocita:1,2%
Hgb:98 g/L, Hematokrit:0,28 L/L, MCV:96,9 fl
Thr:57 Giga/L
Glükóz: 6,8 mmol/L (POCT készülékkel mérve), CN: 12,5 mmol/L, Creatinin:245 umol/L (GFR: 15,5 ml/min/L)
CRP: 395.0 mg/L
PCT: 118.00 ug/L

4. nap:
WBC: 30.86 Giga/L, L-NEU:94,7 **%,** Eosinofil:0,1%, Limfocita:3%
Hgb:97 g/L, Hematokrit:0,28 L/L, MCV:92,3 fl
Thr:26 Giga/L
Glükóz: 3- 6,1 mmol/L (POCT készülékkel mérve), CN: 22,8 mmol/L, Creatinin:237 umol/L (GFR: 16,1 ml/min/L)
CRP: 216.2 mg/L
PCT: 78,4 ug/L

22. nap:
WBC: 12,06 Giga/L, L-NEU:78,1 %
Thr:358 Giga/L
CN: 6,3 mmol/L, Creatinin:44 umol/L (GFR: >90 ml/min/L)

2. Eset: 73 éves férfi, intermittáló lázas állapot, léptályog gyanúja

08.02.

WBC: 12,6 Giga/L, Thr:571 Giga/L

Glükóz: 5,75 mmol/L, CN: 8,6 mmol/L, Creatinin:40 umol/L (GFR: >90 ml/min/L)

GOT:15 U/L, GPT:12 U/ml, GGT:48 U/L

Összfehérje: 82,3 g/L, albumin:31,8 g/L,

Süllyedés: 67 mm/h

CRP: 140,6 mg/L

PCT:1,34 ug/L

08.04.

WBC: 18,19 Giga/L, Thr:450 Giga/L

CN: 9,2 mmol/L, Creatinin:146 umol/L (GFR: 56,8ml/min/L)

CRP: 279,9 mg/L

08.05.

WBC: 13,39 Giga/L

CRP: 289,8 mg/L

08.08.

WBC: 11,25 Giga/L, Thr:485 Giga/L

CN: 6,5 mmol/L, Creatinin:79 umol/L (GFR: >90ml/min/L)

CRP: 150,00 mg/L

2. Eset: 73 éves férfi, intermittáló lázas állapot, léptályog gyanúja

08.02.

WBC: 12,6 Giga/L, Thr:571 Giga/L

Glükóz: 5,75 mmol/L, CN: 8,6 mmol/L, Creatinin:40 umol/L (GFR: >90 ml/min/L)

GOT:15 U/L, GPT:12 U/ml, GGT:48 U/L

Összfehérje: 82,3 g/L, albumin:31,8 g/L,

Süllyedés: 67 mm/h

CRP: 140,6 mg/L

PCT:1,34 ug/L

08.04.

WBC: 18,19 Giga/L, Thr:450 Giga/L

CN: 9,2 mmol/L, Creatinin:146 umol/L (GFR: 56,8ml/min/L)

CRP: 279,9 mg/L

08.05.

WBC: 13,39 Giga/L

CRP: 289,8 mg/L

08.08.

WBC: 11,25 Giga/L, Thr:485 Giga/L

CN: 6,5 mmol/L, Creatinin:79 umol/L (GFR: >90ml/min/L)

CRP: 150,00 mg/L

Léptályog punkciós vizsgálatának eredménye: *Fusobacterium nucleatum* =>infektológussal való konzultáció után meropenemet piperacillin/tazobactam+metronidazolra váltották

# Bacteriaemia, fungaemia esetén javasolt mikrobiológiai vizsgálatok

- **Hemokultúra (HK)**
  - Véráramfertőzést okozó mikróba azonosítása
  - Antimikróbás érzékenységi tulajdonságának meghatározása
  - Antimikróbás terápia segítése

  - Megfelelően vett és feldolgozott HK eredménye szignifikánsan hat a beteg túlélési esélyeire
  - Csökken az antimikróbás szerek túlzott használata
  - Csökken a kórházban eltöltött idő
  - Költség csökken

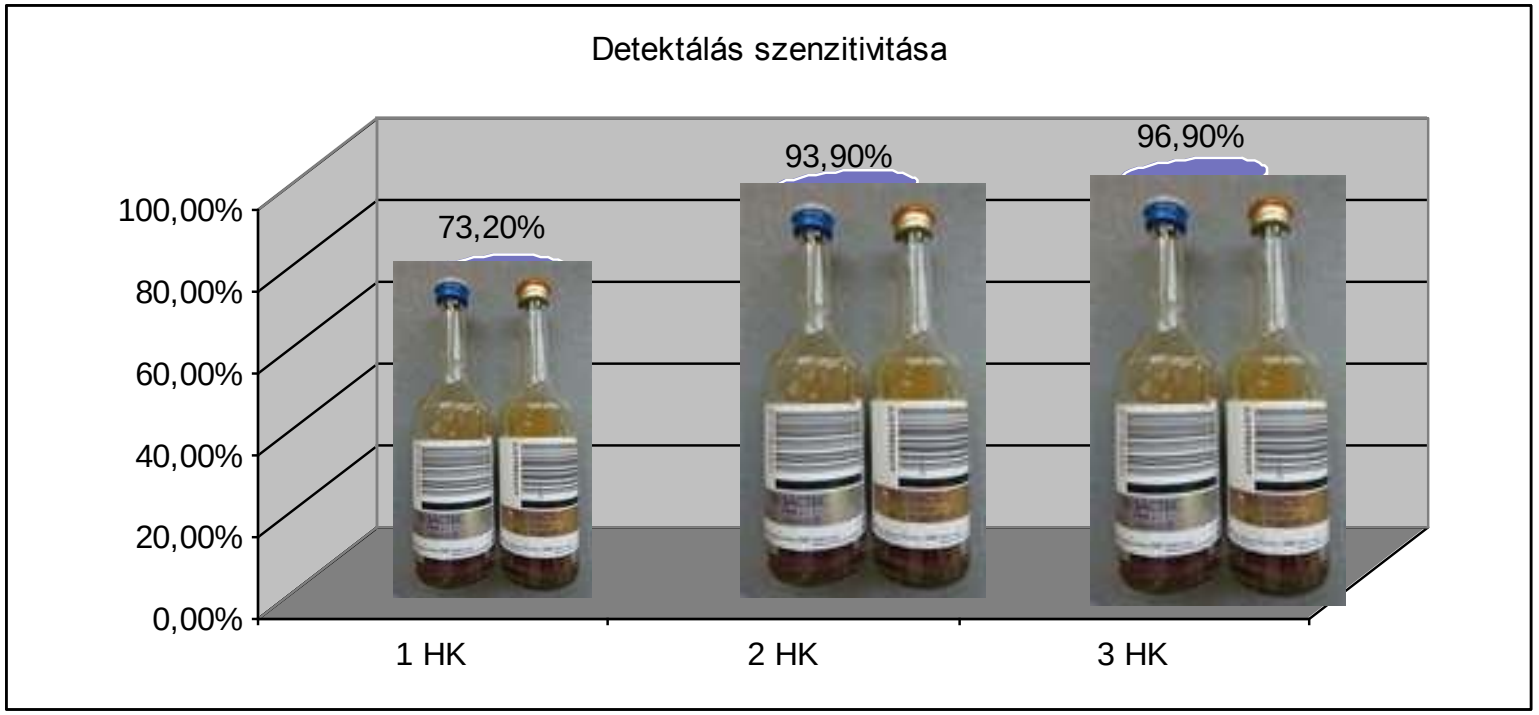
- Vér vétele véráramfertőzést okozó mikróba azonosítása céljából (un. direkt vizsgálatok)

- Az infekció etiológiai ágensének megtalálását, a HK-ból kitenyészett mikróbák relevanciájának megítélését nagymértékben kiegészíti, alátámasztja, ha **párhuzamosan a fertőzés gócának megfelelő egyéb mikrobiológiai mintavétel/vizsgálat** is történik (pl. vizelet, alsó légúti váladék, eltávolított kanül, stb.)

# Hemokultúra vizsgálatok száma

| | | |
|---|---|---|
| Franciaország | egy kórház (1350 ágy) | 37203 |
| USA | egy kórház (870 ágy) | 36401 |
| Svájc | egy kórház (1200 ágy) | 38125 |
| Magyarország (OEK „fehér könyv” adatai) | | |
| 1996 | ÁNTSZ laboratóriumok | 40224 |
| | egyetemi-kórházi lab. | 18067 |
| 2000 | ÁNTSZ laboratóriumok | 39864 |
| | egyetemi-kórházi lab. | 48351 |
| **SE 2016** | | **14 763** |

# Hemokultúra




Weinstein et al.Detection of bloodstream infection in adults:How many blood cultures are needed J Clin Microbiol 2007; 45:3546-3548

## Eredményt befolyásolja:

*A vérminta vételének időzítése*
*A vérminta vételének módja és helye*
*A vérminta mennyisége*
*A mintavétel gyakorisága*
*A HK palackok megválasztása*
*A HK palackok tárolása, szállítása*

**Total number of all pathogens recovered related to the volume of blood cultured.**

| Patient group | No. of patients, by volume of blood | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 10 mL | 20 mL | 30 mL | 40 mL |
| No endocarditis | 235 | 305 | 346 | 371 |
| Endocarditis | 13 | 14 | 14 | 14 |

**NOTE.** A total of 40 mL of blood was obtained within a 30-min period; 20 mL was obtained separately from each of 2 phlebotomies and distributed equally between 1 aerobic (BACTEC Plus Aerobic/F resin; Becton Dickinson) and 1 anaerobic (BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F; Becton Dickinson) bottle.

| Patient group | Percentage increase for all pathogens, by volume of blood | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 20 mL vs. 10 mL | 30 mL vs. 10 mL | 30 mL vs. 20 mL | 40 mL vs. 10 mL | 40 mL vs. 20 mL | 40 mL vs. 30 mL |
| No endocarditis | 29.8 | 47.2 | 13.4 | 57.9 | 21.6 | 7.2 |
| Endocarditis | 7.7 | 7.7 | 0 | 7.7 | 0 | 0 |

**NOTE.** A total of 40 mL of blood was obtained within a 30-min period; 20 mL was obtained separately from each of 2 phlebotomies and distributed equally between 1 aerobic (BACTEC Plus Aerobic/F resin; Becton Dickinson) and 1 anaerobic (BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F; Becton Dickinson) bottle.

**Cockerill F R et al. Clin Infect Dis. 2004;38:1724-1730**

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America

Clinical Infectious Diseases

# A vérminta mennyisége

## Gyerekek

| Testsúly (kg) | Beteg vérmennyisége | Javasolt vérmennyiség hemokultúra vizsgálathoz (ml) | | Tenyésztett vérmennyiség (ml) | A beteg teljes vérmennyiségének hány százaléka |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1. minta | 2. minta | | |
| < 1.0 | 50 - 99 | 2 | | 2 | 4 |
| 1.1 - 2 | 100 - 200 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| 2.1 - 12.7 | > 200 | 4 | 2 | 6 | 3 |
| 12.8 - 36.3 | > 800 | 10 | 10 | 20 | 2.5 |
| > 36.3 | > 2 200 | 20 - 30 | 20 - 30 | 40 - 60 | 1.8 - 2.7 |

Kellogs et al. J Clin Microbiol. 2000; 38:2181-2185

# Vérminta vételének ismétlése

## Mintavétel ismétlése?

2-4 napon belül még adekvát kezelés esetén sem biztosan válik a vér sterillé

A fungaemiás/bacteriaemiás betegek gyógyulásának megítélése a klinikus feladata, un. „nyomonkövetéses” HK-k vétele nem szükséges, kivéve:

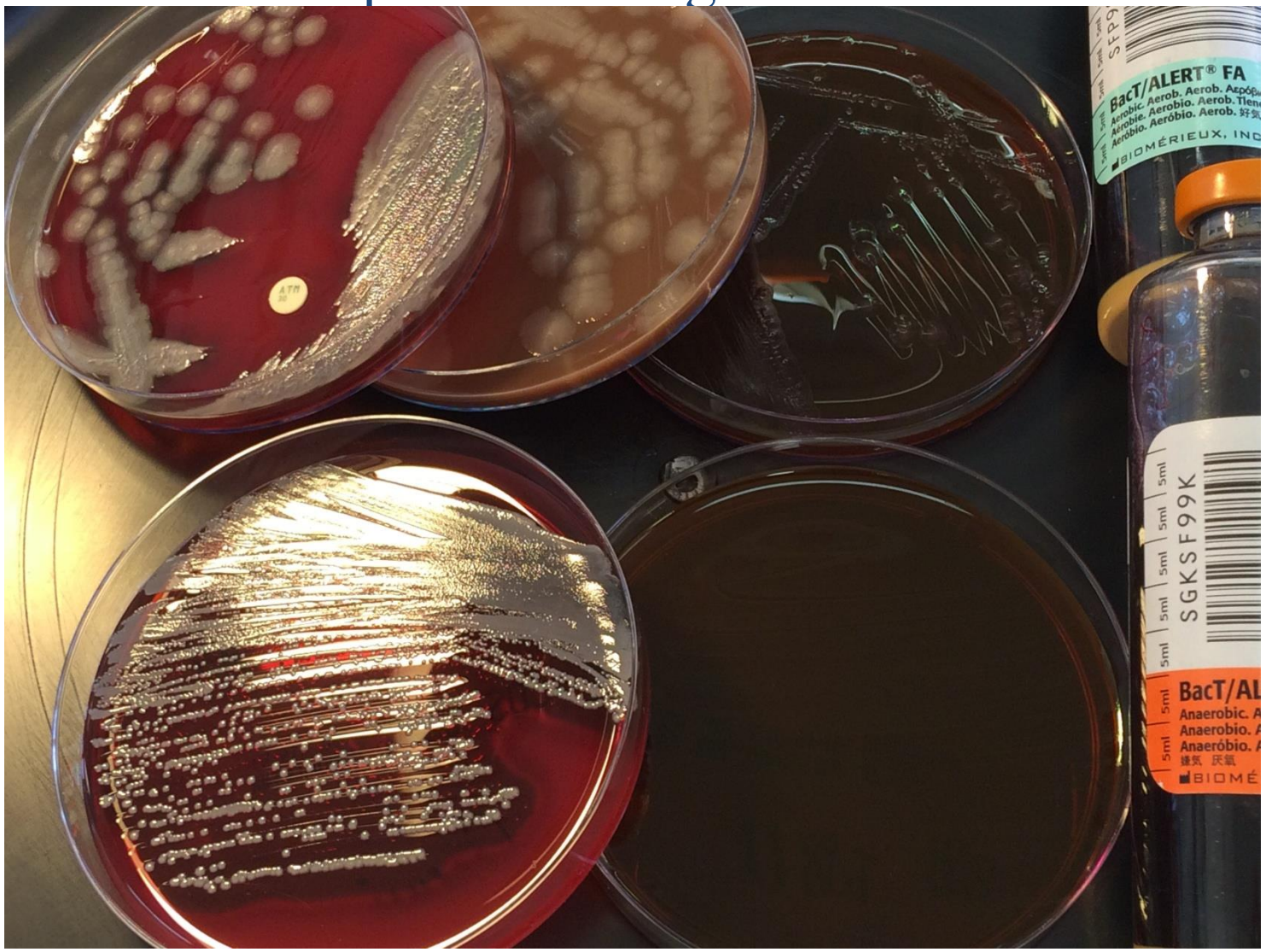
- infektív endocarditisben a kezelés követéséhez/vezetéséhez javasolt

- minden *Staphylococcus aureus* okozta bacteriaemia esetén, amikor is a 2-3 nap múlva ismételt HK esetleges ismételt pozitivitása jelezheti a komplikált *S. aureus* okozta véráramfertőzést, a terápia változtatásának szükségességét

- fungémia

Határozott klinikai gyanú, megfelelően vett HK 2 napon belül nem lesz pozitív

# A HK palackok megválasztása




**Aerob, anaerob palack**
**Speciális gombatáptalaj**
**antibiotikum inaktiváló anyagokat** (aktív szén, gyanta) tartalmazó palackok használata
**gyermekpalackok**

# A HK palackokba a vérminta beoltása

- Melyik palackot inokuláljuk először?
  - „Winged blood culture set” alkalmazásánál első 10 ml aerob palackba, a következő az anaerobba (maradékot aerob palackba)
  - Hagyományos módon vett vér anaerob palackba először, majd az aerobba



- Ha a levett vér mennyisége kevesebb?
  - Először aerob palackba juttassuk a szükséges mennyiséget, majd a maradékot az anaerobba

# A HK palackok tárolása, szállítása

A HK palackokat – amennyiben mód van rá – azonnal küldjük a mikrobiológiai laboratóriumba, vagy szállításig tartsuk szobahőn.

- Preinkubáció fals negatív eredményt adhat
- Információ!

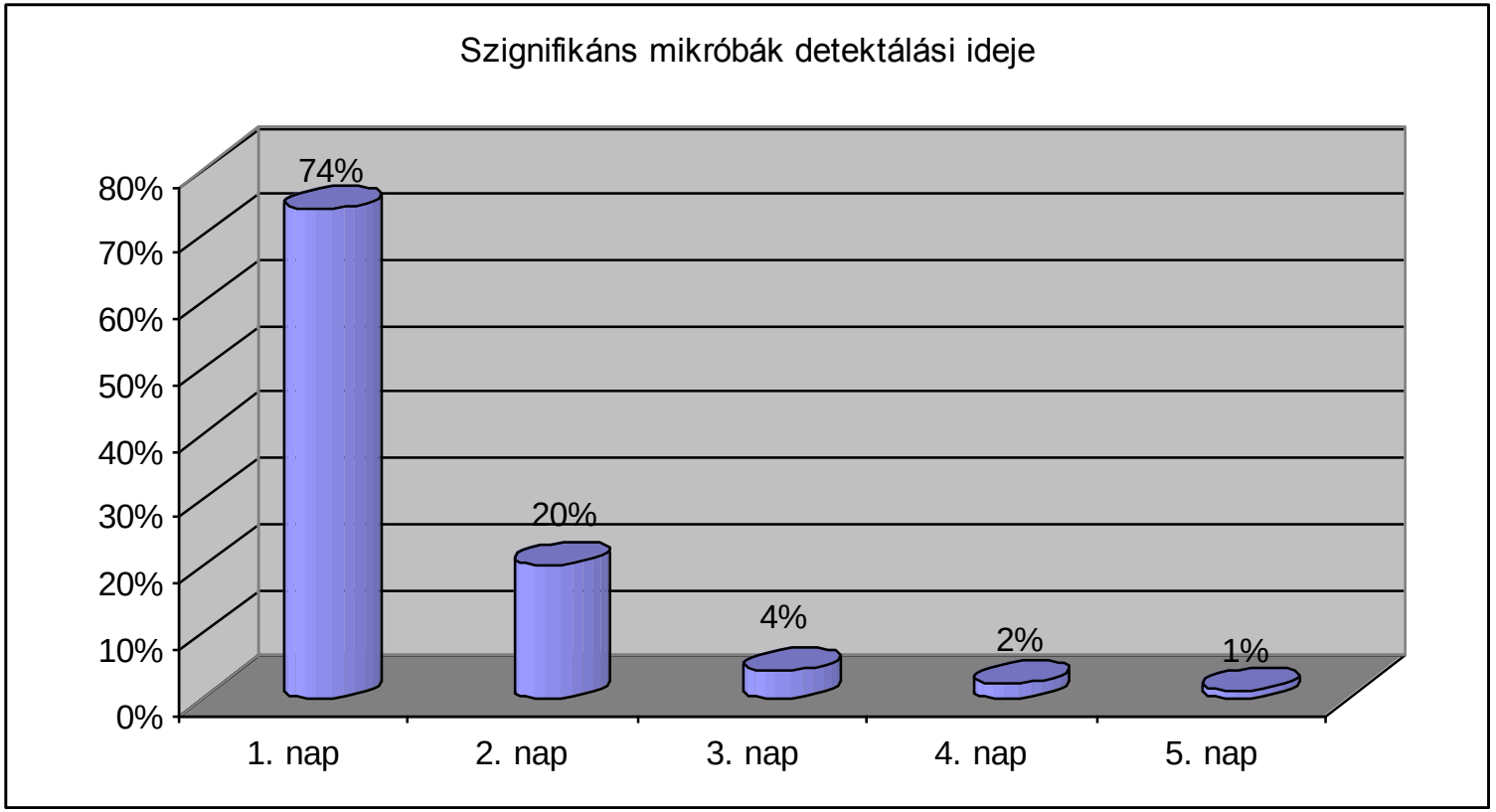
Tilos a HK palackokat hűtőbe tenni!

Automata hemokultúra rendszerek használata esetén különösen fontos, hogy a palackok még a növekedés megindulása előtt az automatába kerüljenek, mivel az automaták a növekedés során keletkezett CO2 koncentrációjának változását képesek detektálni.

- laboratóriumba érkezéskor a minták alapos vizsgálata!

Vizsgálatok igazolják, hogy 10-14 órás szobahőn tárolás nem befolyásolja szignifikánsan a mikróbák tenyésztési esélyeit

# A HK inkubálási ideje




- Bourbeau PP et al. J Clin Microbiol 2005;43:2506-2509

szokásos inkubálási ideje **5**-7 nap

# Relationship between incubation times for blood cultures (blood culture sets) and the detection of all bloodstream pathogens and all contaminating microorganisms.

| Organism group | Incubation time, h | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 24 | | 48 | | 72 | | 96 | | 120 | | 144 | | 168 | |
| | Patients without EC | Patients with EC | Patients without EC | Patients with EC | Patients without EC | Patients with EC | Patients without EC | Patients with EC | Patients without EC | Patients with EC | Patients without EC | Patients with EC | Patients without EC | Patients with EC |
| Pathogens and contaminating microorganisms | 2343 (72.9) | 144 (77.8) | 534 (89.5) | 26 (91.9) | 175 (94.9) | 8 (96.2) | 92 (97.8) | 1 (96.8) | 47 (99.3) | 2 (97.8) | 21 (99.9) | 4 (100) | 3 (100) | … |
| Pathogens | 2052 (76.5) | 144 (77.8) | 393 (91.2) | 26 (91.9) | 123 (95.8) | 8 (96.2) | 61 (98.1) | 1 (96.8) | 35 (99.4) | 2 (97.8) | 14 (99.9) | 4 (100) | 3 (100) | … |
| Contaminating microorganisms | 291 (54.5) | … | 141 (80.9) | … | 52 (90.7) | … | 31 (96.5) | … | 12 (98.7) | … | 7 (100) | … | … | … |

**NOTE.** Data are absolute no. (cumulative %) of organisms isolated. EC, endocarditis.

**Cockerill F R et al. Clin Infect Dis. 2004;38:1724-1730**

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America

Clinical Infectious Diseases