

Szepszis: klinikai laboratóriumi vonatkozások

Kristóf Katalin

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Mikrobiológiai Laboratórium

Sepszis?

- 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

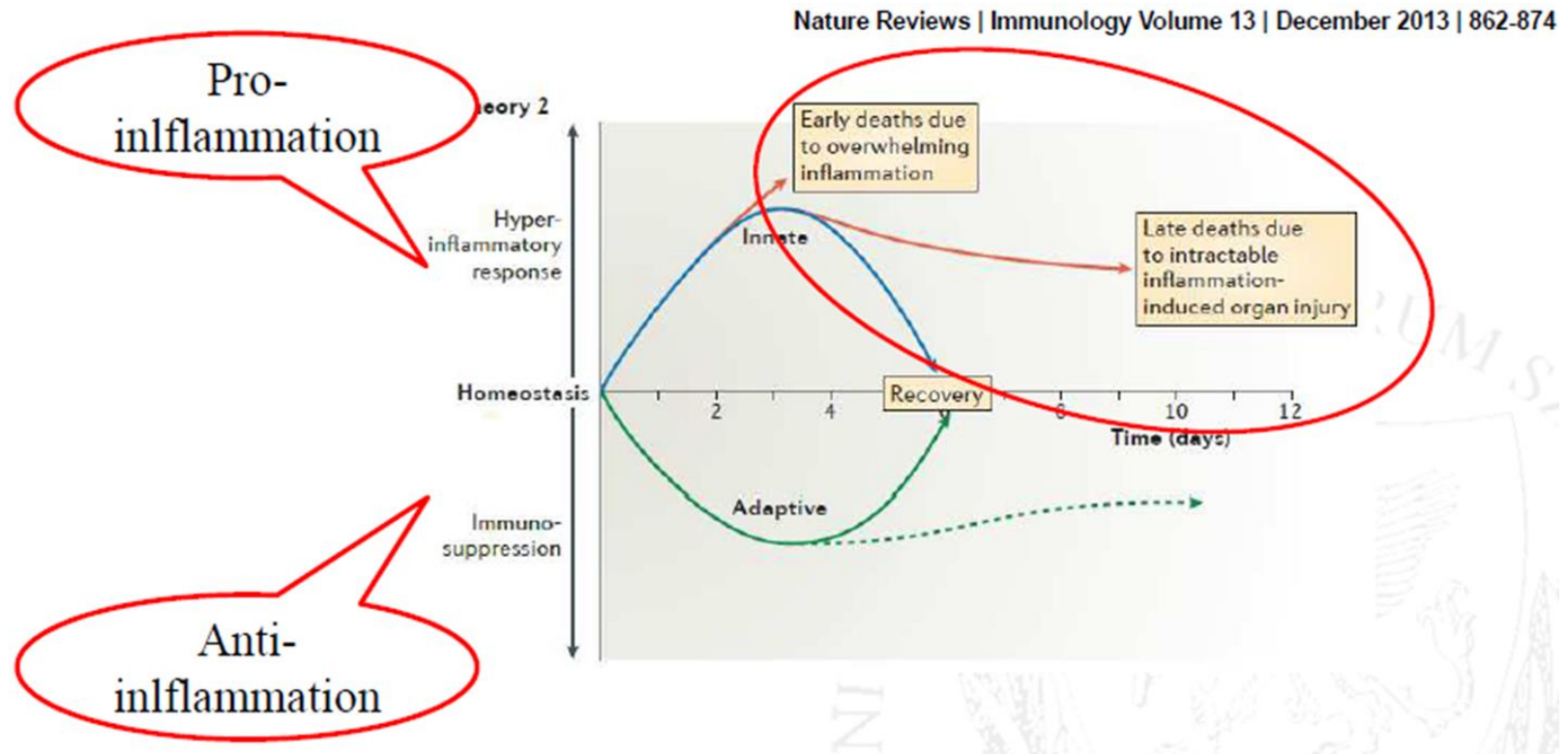


Table 1. A Comparison of the SSC and Sepsis-3 Definitions

Terminology	SSC Definitions ^{9, 13}	Sepsis-3 Definitions ¹
SIRS	The presence of at least two of the following clinical criteria: • Temperature, < 36°C or > 38.3°C • Heart rate, > 90 bpm • Respiratory rate, > 20 bpm, or PaCO₂, < 32 mmHg • WBC count, < 4,000 mm³ or > 12,000 mm³	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. • 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 • SBP, < 90 mmHg • MAP, < 70 mmHg, or an SBP reduction of 40 mmHg from baseline • Serum lactate, > 2 mmol/L • 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; PaCO₂ = 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) Score¹⁵

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:

- $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$, < 300 mmHg
- platelets, < $100 \times 10^3/\text{mm}^3$
- 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) Score¹

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.

The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update

Downloaded from
Mitchell M. Levy, MD, MCCM¹; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM²;
Andrew Rhodes, MBBS, FRCA, FRCP, FFICM, MD (res)³

- 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.*

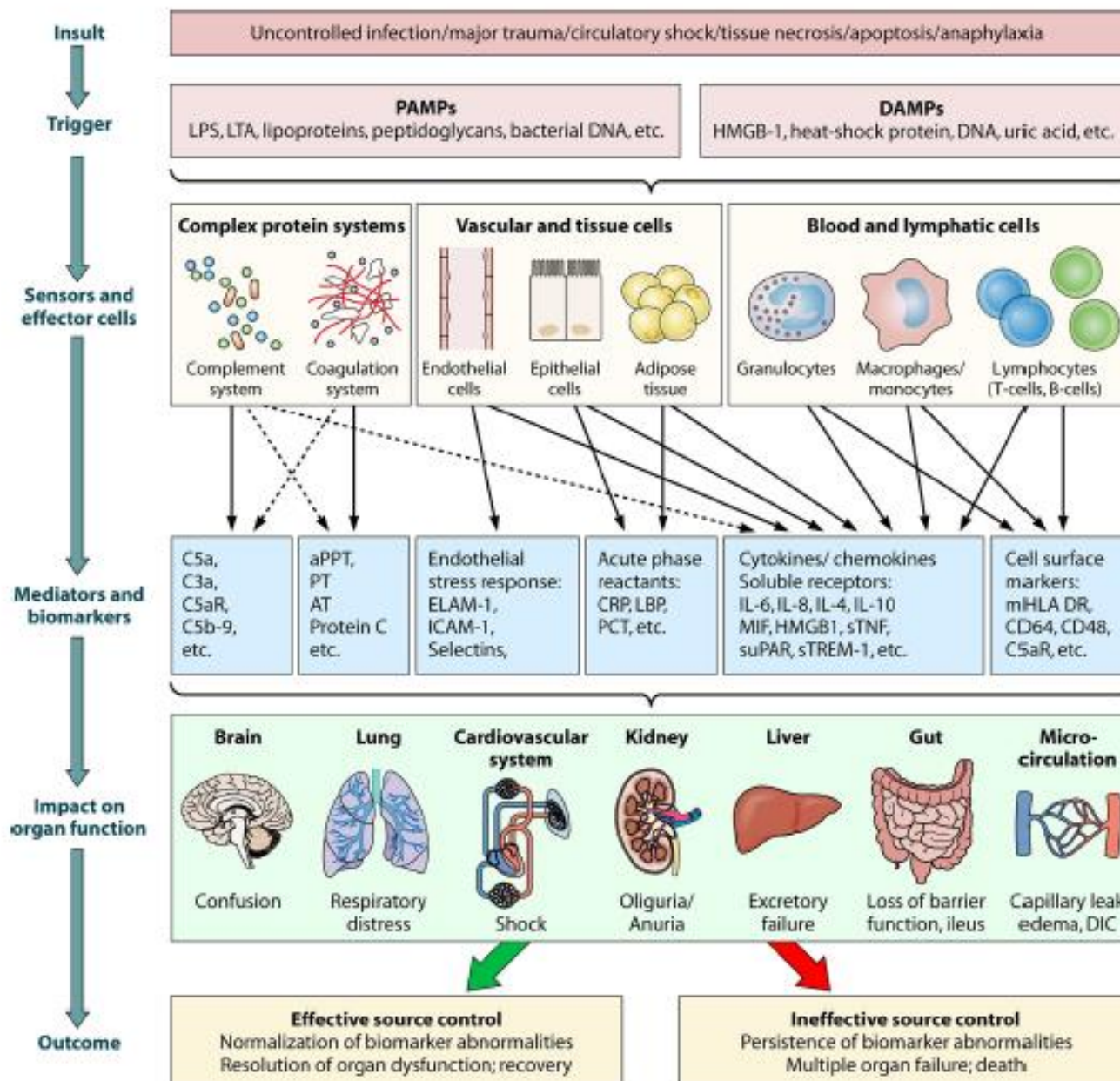


FIG 1 The inflammatory response. This simplified overview shows the course of the inflammatory response. An insult triggers the release of PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) and/or DAMPs (danger-associated molecular patterns), which are sensed by pattern recognition mechanisms such as receptors (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/M Φ sejtek külső részén található CD14 receptorhoz kötődik ($\Rightarrow$ 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

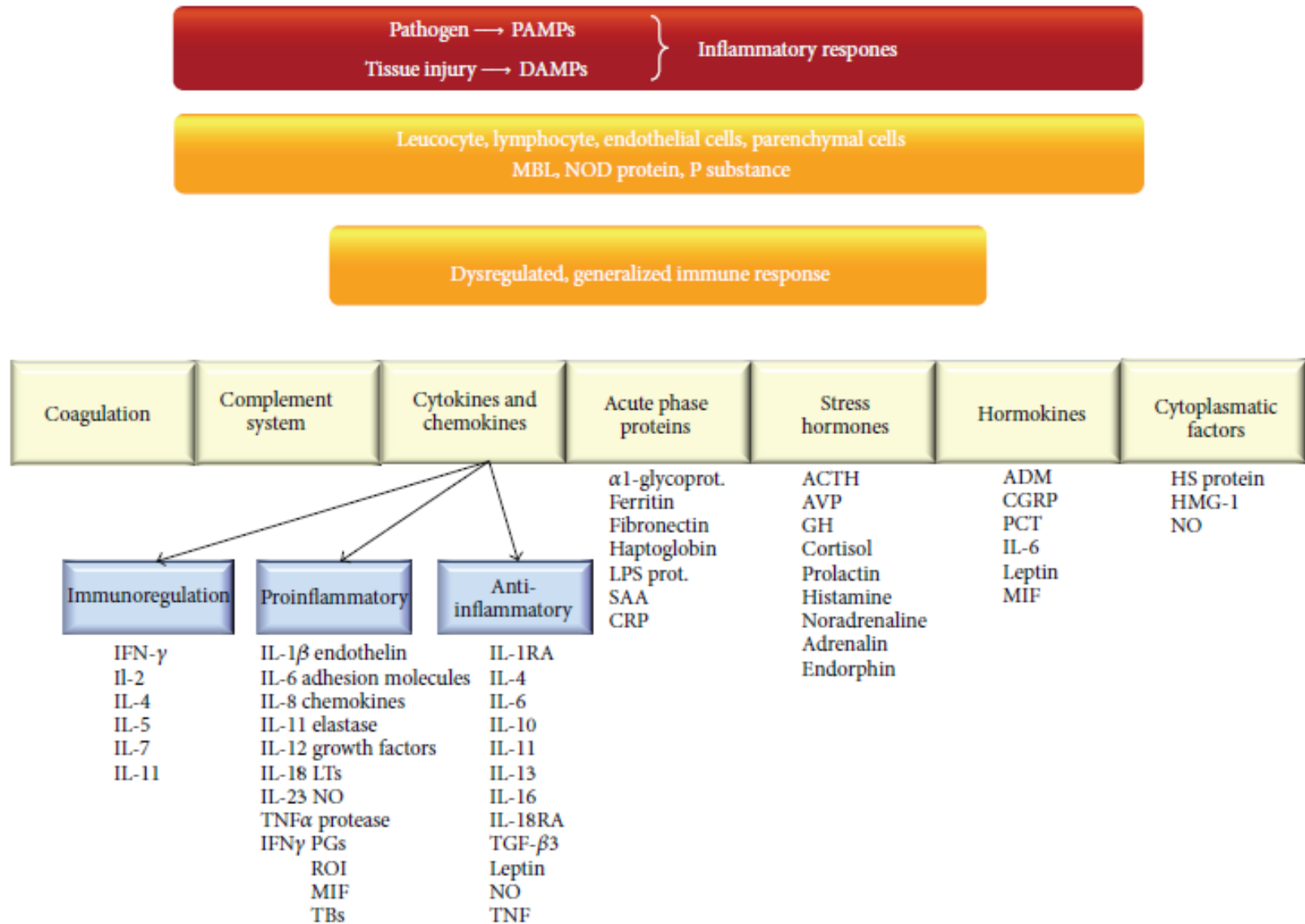


FIGURE 2: The main pillars of systemic inflammatory response. PAMPs: pathogen-associated molecular pattern, DAMPs: damage-associated molecular pattern molecules, MBL: mannose-binding lectin, NOD protein: nucleotide-binding oligomerization domain protein, and NALP: a type a NOD like receptors. For explanation,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

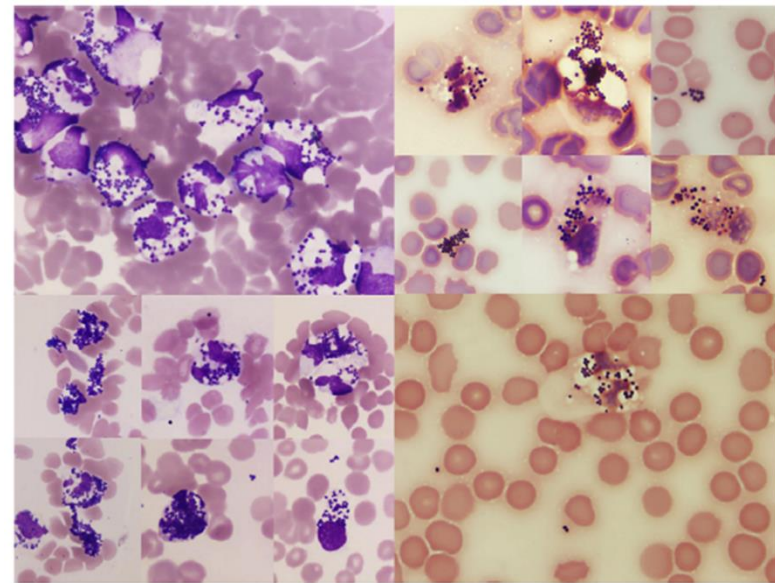


Fig. 1. Blood smear revealing activated neutrophils phagocytosing bacteria and free cocci in clusters (MGG stain-left ; Gram stain-right x 500).

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, antikoncipientek

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 (α 1-antitripszin, α 1-kimotripszin, α 2-antiplazmin, PAI I)

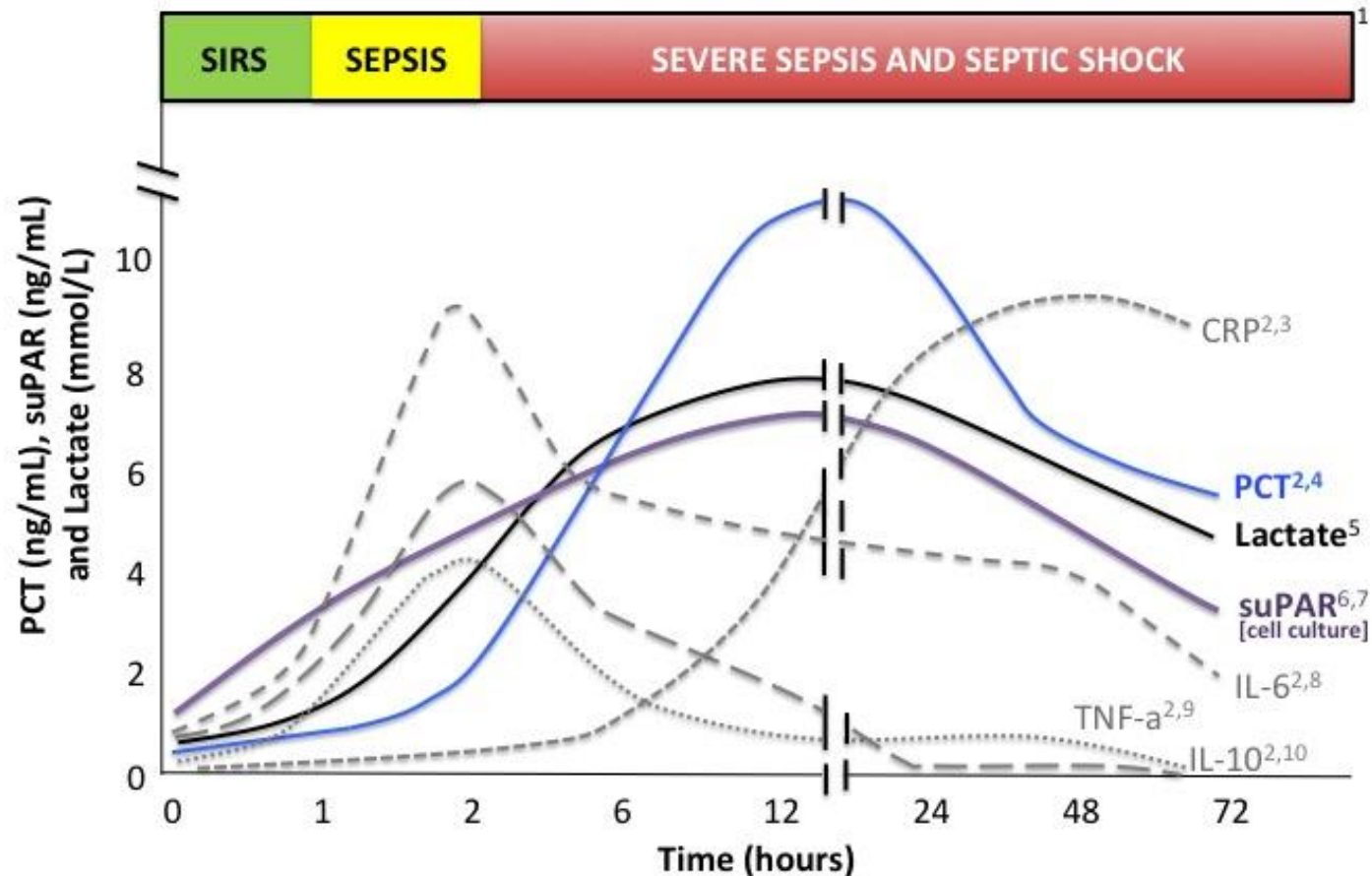
fémkötő (és csökkentő) fehérjék (haptoglobin, hemopexin, cöruloplazmin, mangánSOD, ferritin, hepcidin)

egyéb fehérjék: α 1 savas glikoprotein, CITOKINEK

‘Negatív’:

albumin, pre-albumin, transzferrin, apoA1, apoA2, vas

Sepsis Biomarker Time Course Following Pathogen Exposure



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

CRP : C-reaktív protein

- Májban citokinhatasra 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, sejtörmelékek
 - Exogén: baktérium, gomba, parazita
- Komplementet aktivál; fagocitózist serkent, limfociták Fc receptoraihoz kötődik

Mérése:

Szérumból (piros kupakos cső)

esetleg heparinos mintából

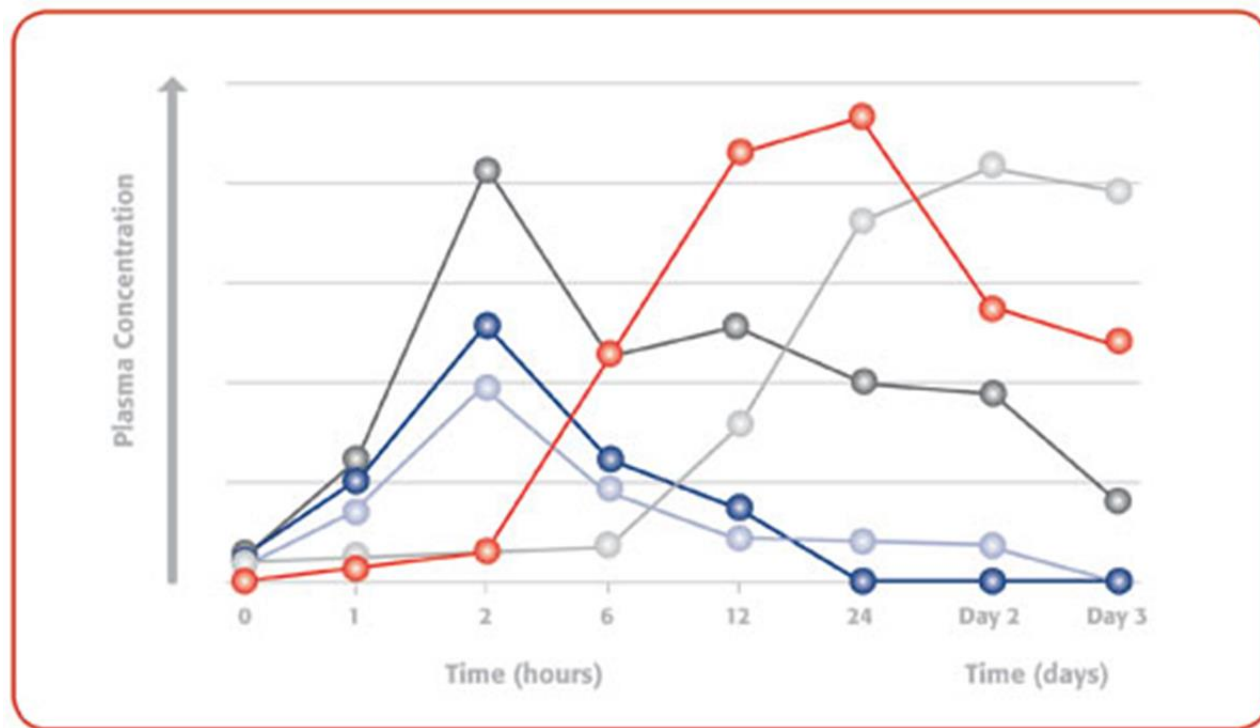
Immunoassay alapú, eltérő szenzitivitású mérő módszerek
(‘hiperszenzitív CRP-teszt, hsCRP)

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

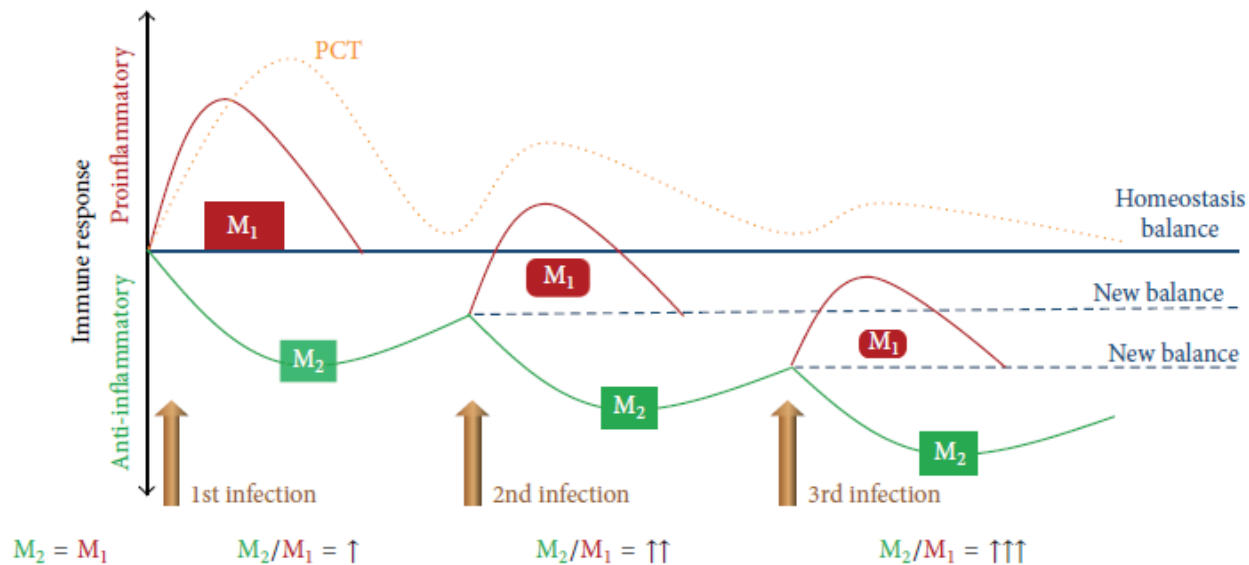
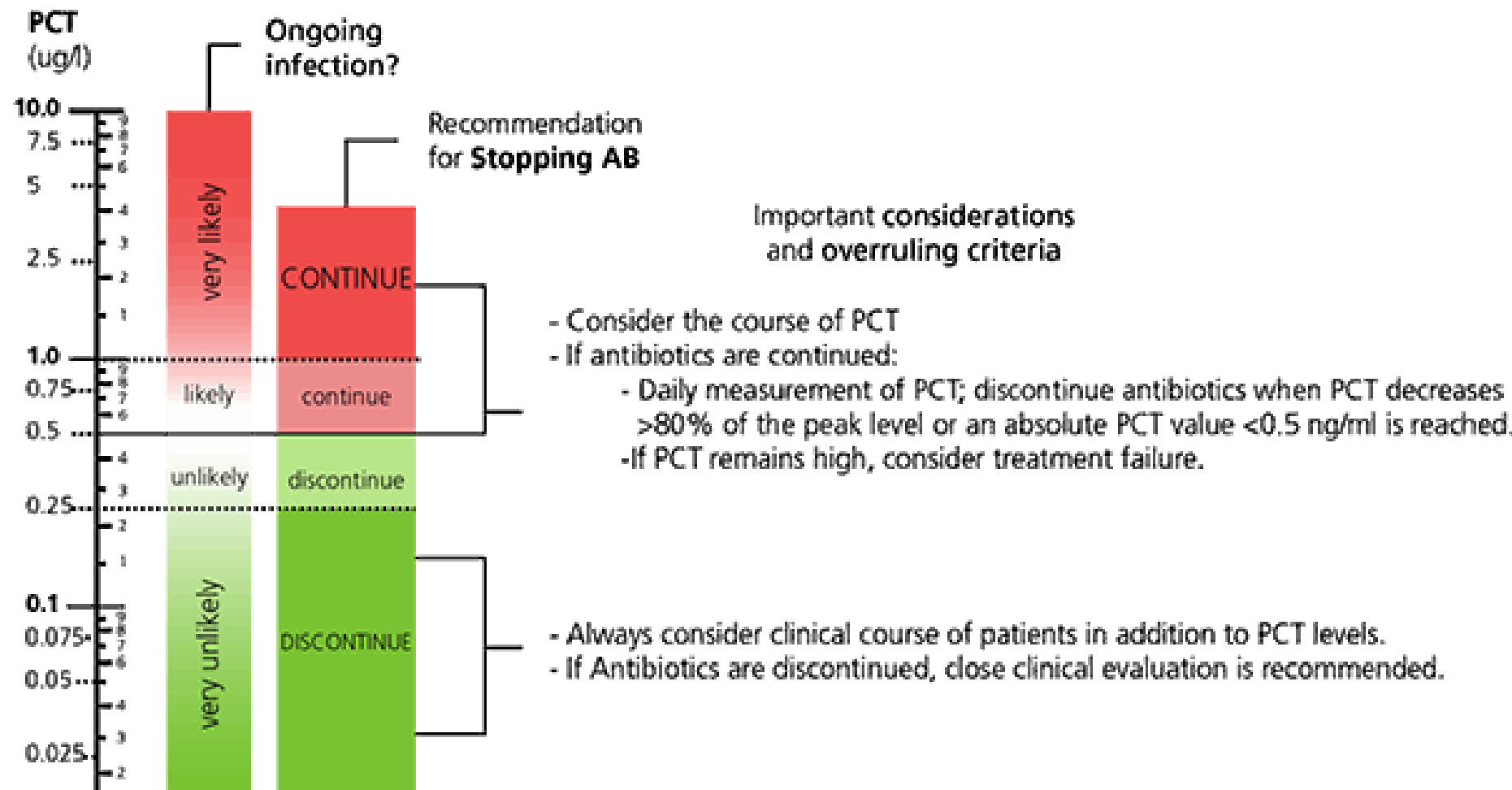


FIGURE 3: Procalcitonin response to consequent infectious insults. During regulated inflammatory response the two phenotypes of macrophages, (M) the proinflammatory (M_1) and anti-inflammatory (M_2), are balanced. As time goes by due to a dysregulated response patients become immunoparalyzed; in other 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 történnjen: 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



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 betegeknel szintje nő

Makrofág migráció gátló faktor (MIF-1): szisztémás fertőzésben szintje nő
nem alkalmas a fertőzőes – nem fertőzőes eredetű gyulladás elkülönítésére

Biomarkerek: sejtmakerek: (sejtfelszíni makerek, melyek solubilis formában megjelennek 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+m
etronidazolra váltották

Bacteraemia, fungaemia esetén javasolt mikrobiológiai vizsgálatok

– Hemokultúra (HK)

- Véramamfertőzést okozó mikroba azonosítása
- Antimikrobás érzékenységi tulajdonságának meghatározása
- Antimikrobás terápia segítése
- Megfelelően vett és feldolgozott HK eredménye szignifikánsan hat a beteg túlélési esélyeire
- Csökken az antimikrobás szerek túlzott használata
- Csökken a kórházban eltöltött idő
- Költség csökken

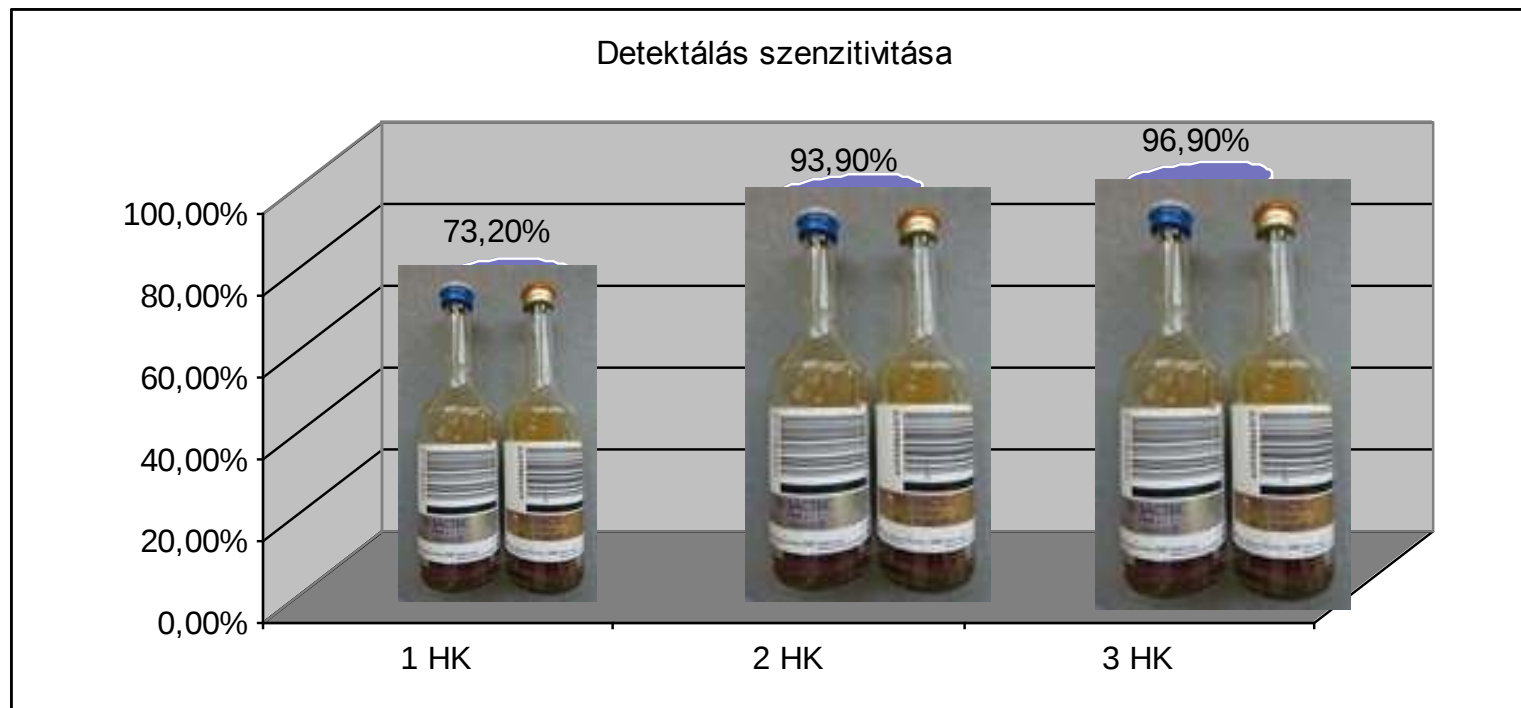
– Vér vétele véramamfertőzést okozó mikroba azonosítása céljából (un. direkt vizsgálatok)

- Az infekció etiológiai ágensének megtalálását, a HK-ból kitenyésztett mikrobák relevanciájának megítélését nagymértékben kiegészíti, alátámasztja, ha **párhuzamosan a fertőzés gócénak 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

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?

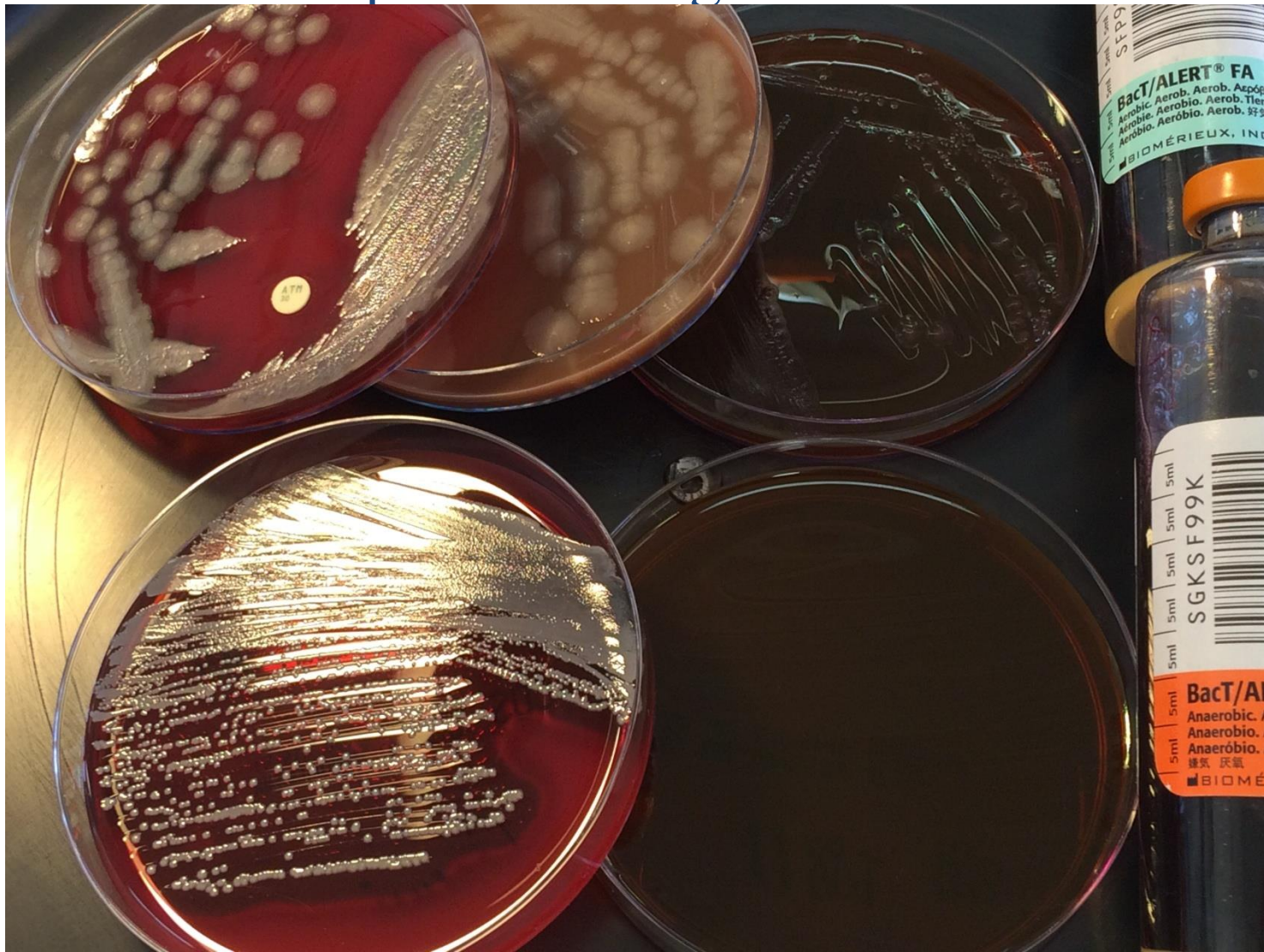
2-4 napon belül még adekvát kezelés esetén sem biztosan válik a vér sterillé

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 tartjuk szobahőn.

- Preinkubáció fals negatív eredményt adhat
- Információ!

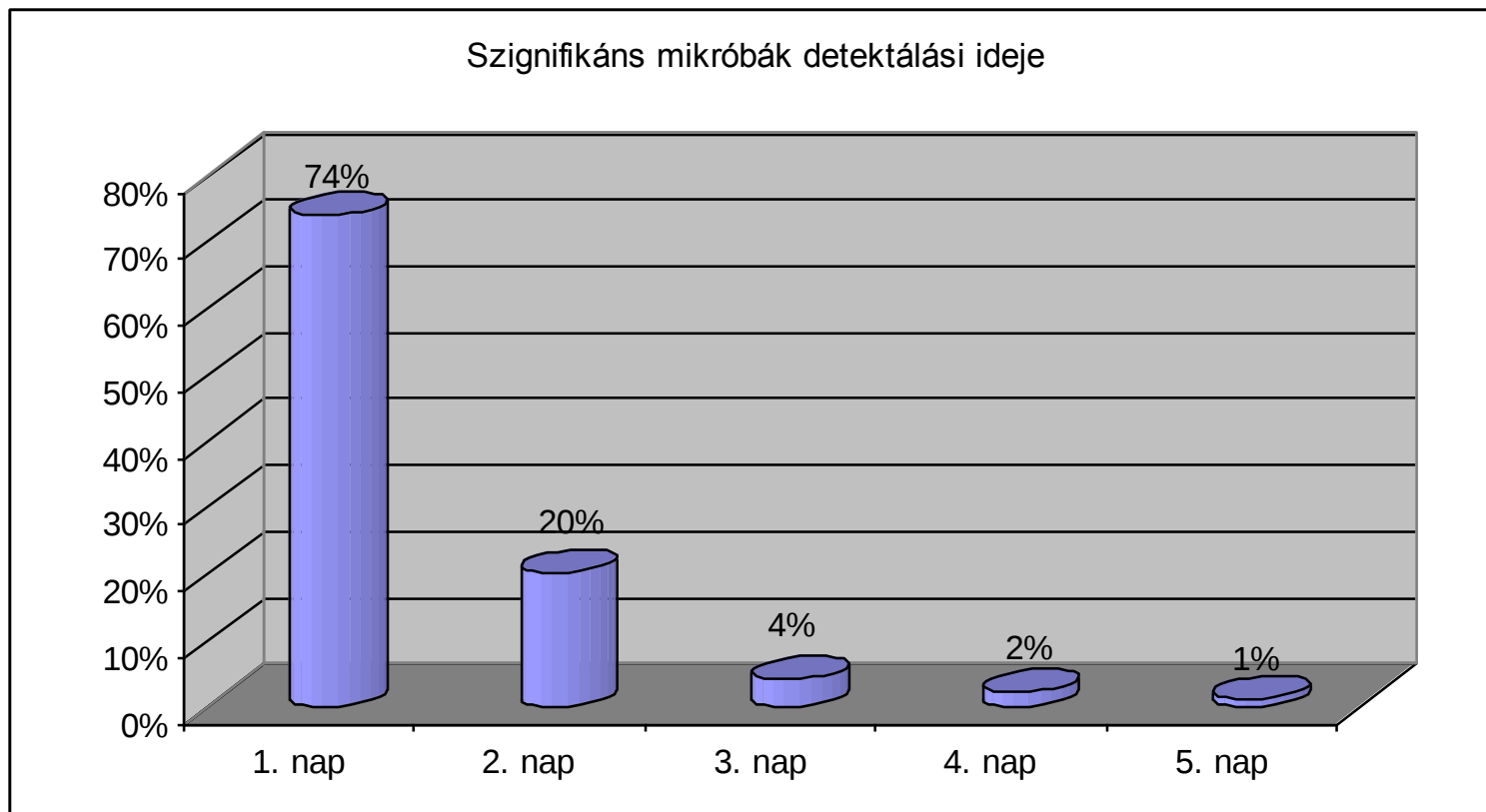
Tilos a HK palackokat hűtőbe tenni!

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 mikrobák 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