

Μικροβιαμία και Σήψη: Ορισμοί, Ταξινόμηση και Εργαστηριακή Διάγνωση

Μαρίνα Γερασίμου¹
Σταύρος Μαντζούκης²

- ¹ Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας, MD, MSc, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
- ² Ειδικός Καρδιολόγος, MD, MSc, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

Περίληψη: Η μικροβιαμία είναι μια ιδιαιτέρως συχνή επιπλοκή μεταξύ των νοσηλευόμενων με σοβαρά νοσήματα και ιδίως μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Αποτελεί μάλιστα βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητάς τους. Κατά συνέπεια είναι απαραίτητη η κοινή χρήση των όρων από όλα τα μέλη της επιστημονικής κοινότητας για την αποφυγή δυσερμηνειών. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται οι πιο σύγχρονοι ορισμοί και τα κριτήρια διάγνωσης της μικροβιαμίας της σήψης και άλλων καταστάσεων σχετιζόμενων με αυτές, καθώς επίσης οι μέθοδοι εργαστηριακής διάγνωσης της μικροβιαμίας. Ετσι γίνεται καλύτερα κατανοητή η παθοφυσιολογία των συγκεκριμένων οντοτήτων.

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Γερασίμου Μαρίνα, Στρατηγού Μακρυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45500
Τηλέφωνο: 2651080494
email: marinagerasimou@gmail.com

Λέξεις κλειδιά : μικροβιαμία, σήψη, μυκητιαμία, καλλιέργεια αίματος

1. Εισαγωγή

Η μικροβιαμία και η σήψη είναι όροι που χρησιμοποιούνται συχνά στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η ιστορική αναδρομή και τελικώς η παράθεση των πιο σύγχρονων ορισμών και ταξινομήσεων όσον αφορά τη μικροβιαμία και την σήψη. Δεν πρέπει άλλωστε να λησμονείται ότι η μικροβιαμία είναι μια ιδιαιτέρως συχνή επιπλοκή μεταξύ των νοσηλευόμενων με σοβαρά νοσήματα και ιδίως μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και αποτελεί τη βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητάς τους. Η ταχεία έναρξη μάλιστα μιας αποτελεσματικής αντιβιοτικής αγωγής είναι αναγκαία για τη μείωση της θνητότητας και τη βελτίωση της κλινικής έκβασης. Οι ηλικιωμένοι και οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, εκτός της οξείας νόσου, έχουν και άλλους πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μικροβιαμίας, όπως η παρουσία συννοσηροτήτων, οι επεμβατικές μέθοδοι που ακολουθούνται όπως η τοποθέτηση ουροκαθετήρων, ο επεμβατικός αερισμός, η παρεντερική διατροφή και οι ενδοαγγειακοί καθετήρες¹, ενώ η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή είναι συχνά πρόκληση, λόγω της παγκόσμιας εξάπλωσης των πολυανθεκτικών μικροβίων.

2. Μικροβιαμία

2.1 Ορισμός Μικροβιαμίας

Μικροβιαμία ορίζεται ως η παρουσία ζώντων μικροοργανισμών (βακτηρίων και μυκήτων) στην κυκλοφορία του αίματος, η οποία επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με μια ή περισσότερες θετικές αιμοκαλλιέργειες με ταυτόχρονη φλεγμονώδη αντίδραση². Η παρουσία κλινικοεργαστηριακών μεταβολών που παραπέμπουν σε λοίμωξη είναι απαραίτητη ώστε να γίνει διαφοροδιάγνωση από την παροδική μικροβιαμία και από την επιμόλυνση που οφείλεται συνήθως σε ανεπαρκή αντισηψία του δέρματος κατά τη διαδικασία λήψεως της αιμοκαλλιέργειας³.

2.2 Κριτήρια διάγνωσης μικροβιαμίας

Σύμφωνα με το CDC (Centers for Disease Control and Prevention), για να διαγνωστεί εργαστηριακά η μικροβιαμία θα πρέπει να πληρείται ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- I. Πιθανός παθογόνος μικροοργανισμός έχει απομονωθεί σε μία ή παραπάνω καλλιέργειες αίματος και δεν σχετίζεται με κάποια εστία λοίμωξης.
- II. Ο ασθενής εμφανίζει ένα από τα παρακάτω συμπτώματα/σημεία.
 - Πυρετό
 - Ρίγος
 - Υπόταση

Ταυτοποιείται κάποιον κοινό παθογόνο του δέρματος (π.χ. Diphtheroids, Bacillus spp, Propionibacterium spp, κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι (CoNS), συμπεριλαμβανομένων *S. epidermidis*, *viridans* ομάδα στρεπτόκοκκων, *Aerococcus* spp, *Micrococcus* spp, μύκητες) σε δύο ή περισσότερες καλλιέργειες αίματος οι οποίες ελήφθησαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα^{4,5}.

2.3 Μικροβιαμία που σχετίζεται με ενδαγγειακό καθετήρα (CLABSI)

Μια ειδική κατηγορία πρωτοπαθούς μικροβιαμίας, η οποία είναι πολύ συχνή στους ασθενείς της ΜΕΘ αποτελεί η μικροβιαμία που σχετίζεται με την ύπαρξη κεντρικής αγγειακής γραμμής (central line-associated bloodstream infection - CLABSI). Η CLABSI ορίζεται στους ενήλικες ως εργαστηριακά επιβεβαιωμένη μικροβιαμία, πριν την εμφάνιση της οποίας ο ασθενής έφερε κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα για 2 ή περισσότερες μέρες και ο καθετήρας υπήρχε ακόμα την ημέρα που ελήφθη η αιμοκαλλιέργεια.

Η επιβεβαίωση της CLABSI πραγματοποιείται με ταυτοποίηση μικροοργανισμών από αιμοκαλλιέργεια που έχει ληφθεί από διαφορετική θέση από αυτή του καθετήρα εντός 48 ωρών από την τοποθέτηση του πριν την αφαίρεση του και να πληρείται ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- I. Θετική καλλιέργεια άκρου καθετήρα: ποσοτική με $\geq 10^3$ CFU/ml ή ημιποσοτική με >15 CFU (Μονάδες Σχηματισμού Αποικιών - Colony Forming Units).
- II. Θετικές καλλιέργειες αίματος (η λήψη αίματος γίνεται από δύο σημεία: από τον καθετήρα και από περιφερική φλέβα):

α. Ο αριθμός των αποικιών του μικροοργανισμού που αναπτύσσεται σε καλλιέργεια αίματος που έχει ληφθεί από κεντρικό καθετήρα πρέπει να είναι πενταπλάσιος σε σχέση με τον αριθμό των αποικιών που αναπτύσσονται σε καλλιέργεια αίματος που έχει ληφθεί από περιφερική φλέβα.

β. Η χρονική διαφορά στη θετικοποίηση των καλλιεργειών αίματος που έχουν ληφθεί ταυτόχρονα: η καλλιέργεια αίματος που έχει ληφθεί από τον καθετήρα θα πρέπει να θετικοποιηθεί τουλάχιστον 2 ώρες νωρίτερα σε σχέση με την καλλιέργεια αίματος από την περιφερική φλέβα

III. Θετική καλλιέργεια πυώδους εκκρίματος από το σημείο εισόδου του καθετήρα. Ο μικροοργανισμός που απομονώνεται από το πυώδες έκκριμα θα πρέπει να είναι όμοιος με αυτόν που ανευρέθηκε στην αιμοκαλλιέργεια^{4,6}.

2.4 Ταξινόμηση μικροβιαμιών

Διάκριση ανάλογα με την εστία της λοίμωξης

- Πρωτοπαθής
Ο μικροοργανισμός που ανευρίσκεται στις αιμοκαλλιέργειες δεν σχετίζεται με κάποια άλλη εστία λοίμωξης. Στην περίπτωση αυτή ενοχοποιούνται οι ενδοαγγειακοί καθετήρες, ενώ σπανιότερα οφείλεται σε διαταραχή του εντερικού φραγμού^{7,8}.
- Δευτεροπαθής
Στη δευτεροπαθή μικροβιαμία, ο μικροοργανισμός που ανευρίσκεται σε καλλιέργεια αίματος από περιφερική φλέβα ανευρίσκεται σε άλλη πιθανή εστία λοίμωξης ή μπορεί να τεκμηριωθεί κλινικά πως η μικροβιαμία μπορεί να οφείλεται σε άλλη εστία λοίμωξης ή μπορεί να αποδοθεί σε παρεμβατικούς χειρισμούς. Σύμφωνα με τη μελέτη Eurobact, οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθούς μικροβιαμίας σε νοσηλεύομενους σε νοσοκομεία και ΜΕΘ σχετίζονται με:
 - τον κεντρικό αγγειακό καθετήρα (21.4%),
 - λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (21.1%),
 - άγνωστη εστία λοίμωξης (23.9%).

Άλλες αιτίες μπορεί να είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, του γαστρεντερικού και των μαλακών μορίων^{9,10}.

Διάκριση ανάλογα με τη διάρκεια

- Παροδική είναι η πιο συχνή μορφή μικροβιαμίας. Μπορεί να διαρκέσει από λίγα λεπτά έως λίγες ώρες. Συνήθως είναι ασυμπτωματική και μπορεί να εμφανιστεί μετά από χειρισμούς μολυσμένων ιστών, κατά τη μάσηση και κατά τη διάρκεια οδοντιατρικών επεμβάσεων, στην αρχή μικροβιακών λοιμώξεων του ουροποιητικού, αναπνευστικού κ.α
- Περιοδική, όπως για παράδειγμα σε διαλείπουσα απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος και των χοληφόρων αγγείων ή λόγω ενδοκοιλιακών αποστημάτων που δεν έχουν παροχετευτεί.
- Συνεχής, όπως σε ενδοαγγειακές λοιμώξεις (π.χ. σηπτική θρομβοφλεβίτιδα), στη βρουκέλλωση, στην ενδοκαρδίτιδα.

Διάκριση ανάλογα με τον αριθμό των παθογόνων

- Μονομικροβιακή
Στην καλλιέργεια απομονώνεται ένας μόνο παθογόνος μικροοργανισμός. Η συχνότητα τους κυμαίνεται από 90-95%.
- Πολυμικροβιακή
Στην καλλιέργεια αίματος ανευρίσκονται δύο ή και παραπάνω παθογόνοι μικροοργανισμοί. Οι πολυμικροβιακέςμικροβιαίμιες είναι σπανιότερες. Οι πολυμικροβιακέςμικροβιαίμιες συναντώνται σε ποσοστό 5,5% για τις εξωνοσοκομειακέςμικροβιαίμιες και σε ποσοστό 10% για τις ενδονοσοκομειακές⁸.

Διάκριση ανάλογα με την προέλευση

- Νοσοκομειακή (HospitalAcquired)
Η μικροβιαίμια χαρακτηρίζεται ως νοσοκομειακή όταν η καλλιέργεια αίματος θετικοποιείται αφού περάσουν 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς.
- Εξωνοσοκομειακή ή προερχόμενη από την κοινότητα(Community Acquired).
Η μικροβιαίμια χαρακτηρίζεται ως εξωνοσοκομειακή ή κοινότητας όταν είναι παρούσα κατά την εισαγωγή ή εκδηλώνεται μέσα στα δύο πρώτα 24ωρα της νοσηλείας του και δεν συσχετίζεται με επεμβατικούς χειρισμούς μετά την εισαγωγή του¹¹.
- Μικροβιαίμια που σχετίζεται με παροχή υγειονομικής περίθαλψης (Health Care Acquired).

Αναφέρεται σε μικροβιαίμιες που εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά των εξωνοσοκομειακών, αλλά αφορούν σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, διαμένοντες σε οίκους ευγηρίας ή ιδρύματα, άτομα που έχουν νοσηλευτεί πάνω από δύο ημέρες το τελευταίο τρίμηνο, ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια αντινεοπλασματική ή αντιμικροβιακή θεραπεία¹²⁻¹⁵.

Πιο συγκεκριμένα η ταξινόμηση αυτή όσον αφορά στους νοσηλευόμενους στις ΜΕΘ διαμορφώνεται ως εξής:

- Μικροβιαίμια κοινότητας, δηλαδή μικροβιαίμιες οι οποίες αποκτώνται στην κοινότητα ή αφορούν ασθενείς που έρχονται σε επαφή με συστήματα μακροχρόνιας παροχής υγείας, όπως προαναφέρθηκε. (community/ healthcare acquired).
- Μικροβιαίμια ενδονοσοκομειακή (hospitalacquired), δηλαδή μικροβιαίμιες στις οποίες εντάσσονται και αυτές που έχουν αποκτηθεί στη ΜΕΘ και εκδηλώνονται μετά το πρώτο 48ωρο νοσηλείας (ICU acquired)^{13,16}.

3. Σήψη

3.1 Ορισμός

Είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται εναλλακτικά του όρου της μικροβιαίμιας και υποδηλώνει τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων στο αίμα και την παρουσία κλινικών εκδηλώσεων. Η σήψη θεωρείται η κύρια αιτία θανάτου των μη καρδιολογικών ασθενών στις ΜΕΘ¹⁷. Το 2-5% των παθολογικών και 9-16% των χειρουργικών περιστατικών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ με σήψη εμφανίζουν θνητότητα 40-50%¹⁸. Ετησίως καταγράφονται 500000 περιστατικά σήψης σε Ευρώπη και Αμερική με την επιβίωση

των ασθενών να μην ξεπερνά το 65%¹⁹. Ανάλογα με την κλινική βαρύτητα η σήψη μπορεί να διακριθεί στις παρακάτω καταστάσεις:

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS)

Είναι η απάντηση του ξενιστή σε λοιμώδεις ή μη παράγοντες, όπως τραύμα, έγκαιμα.

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία 2 ή παραπάνω από τα ακόλουθα ευρήματα:

- Θερμοκρασία >38°C ή <36°C
- Ταχυκαρδία >90 σφύξεις ανά λεπτό
- Ταχύπνοια >20 αναπνοές ανά λεπτό
- PaCO₂<32 mmHg (4.3 kPa)
- Λευκά αιμοσφαίρια >12000/mm³ ή <4000/mm³ ή >10% άωρες μορφές^{20,21}.

Σοβαρή σήψη

Χαρακτηρίζεται από ιστική υποάρδευση και οργανική δυσλειτουργία. Εκδηλώνεται με υπόταση <90mmHg, ολιγουρία, γαλακτική οξύωση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, οξεία πνευμονική βλάβη ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και δικτυωτή πελίωση²².

Σηπτική καταπληξία

Είναι η σήψη που συνοδεύεται από βαριά υπόταση <60mmHg παρά την επαρκή ανάνηψη.

Σύνδρομο πολλαπλής οργανικής δυσλειτουργίας

Ακολουθεί τη σήψη ή τη σηπτική καταπληξία και εκδηλώνεται με ανεπάρκεια λειτουργικότητας δύο ή περισσότερων οργάνων που οδηγεί σε αδυναμία διατήρησης της ομοιόστασης του οργανισμού²³. (Πίνακας 1).

SIRS	Παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των ακόλουθων ευρημάτων: Θερμοκρασία>38°C ή <36°C Ταχυκαρδία>90/λεπτό Ταχύπνοια>20/λεπτό PaCO ₂ <32mmHg (4.3kPa) Λευκά αιμοσφαίρια>12000/mm ³ ή <4000/mm ³ ή >10% άωρες μορφές
Σοβαρή σήψη	Σήψη και διαταραχή αιμάτωσης ή/και οργανική δυσλειτουργία
Σηπτική καταπληξία	Σήψη και σοβαρή υπόταση παρά την επαρκή χορήγηση υγρών
MODS	Ανεπάρκεια λειτουργίας δύο ή περισσότερων οργάνων

Πίνακας 1.

Διαγνωστικά κριτήρια σήψης.

3.2 Αναθεώρηση ορισμού σήψης

Το 2001 στα πλαίσια του InternationalSepsisDefinitionConference έγινε αναθεώρηση των δεικτών που συνδέονται πιθανά με τη σήψη:

Λοίμωξη (πιθανή ή επιβεβαιωμένη) και κάποια από τα παρακάτω:

- Γενικές παράμετροι
 - Θερμοκρασία σώματος >38,3°C ή <36°C
 - Καρδιακή συχνότητα >90/min

- Αναπνευστική συχνότητα >30/min
 - Μεταβολή επιπέδου συνείδησης
 - Σημαντικό οίδημα ή θετικό ισοζύγιο υγρών (20 ml/kg σε 24h)
 - Γλυκόζη ορού >110mg/dl σε μη διαβητικούς ασθενείς
- II. Μεταβλητές της φλεγμονής
- Λευκοκύτταρα >12000/μl ή <4000/μl ή >10% άωρες μορφές
 - C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) >2 SD πάνω από τη φυσιολογική τιμή
 - Προκαλσιτονίνη ορού >2 SD πάνω από τη φυσιολογική τιμή
- III. Αιμοδυναμικές παράμετροι
- Αρτηριακή υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση <90mmHg, μέση αρτηριακή πίεση <70 mmHg, πτώση συστολικής αρτηριακής πίεσης <40mmHg σε ενήλικες ή 2 SD κάτω από τη φυσιολογική τιμή για την ηλικία
 - Κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος >70%
 - Καρδιακός Δείκτης >3,5 l/min/m²
- IV. Παράμετροι δυσλειτουργίας οργάνων
- Υποξυγοναιμία (δείκτης οξυγόνωσης: PaO₂/FIO₂ <300)
 - Οξεία Ολιγουρία (ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων <0,5 ml/kg/h για τουλάχιστον 2 ώρες)
 - Αύξηση κρεατινίνης >0,5 mg/dl
 - Διαταραχές της πήξης (INR >1,5 ή aPTT >60 sec)
 - Παραλυτικός ειλεός (απουσία εντερικών ήχων)
 - Θρομβοπενία <100000/μl
 - Υπερχολερυθριναιμία >4 mg/dl
 - Υπόάρδευση περιφερικών ιστών
 - Γαλακτικό οξύ >3 mmol/l
 - Μειωμένη τριχοειδική αναπλήρωση²⁴.

3.3 Σύστημα PIRO

Το 2003 προτάθηκε ένα νέο κλινικό σύστημα σταδιοποίησης των ασθενών με σήψη, με σκοπό την καλύτερη εκτίμηση της πρόγνωσης και την επιλογή παραμέτρων που θα αντικατοπτρίζουν τη βελτίωση και την ανίχνευση των ασθενών που θα βελτιωθούν.

- Predisposition: περιγραφή των προδιαθεσικών παραγόντων για σοβαρή σήψη και δυσλειτουργία οργάνων: δημογραφικοί (φύλο, ηλικία), τρόπος ζωής (αλκοόλ κάπνισμα), συννοσηρότητες (σακχαρώδης διαβήτης, ηπατική νόσος), γενετικοί παράγοντες.
- Infection: Περιγραφή ύπαρξης, θέσης, έκτασης λοίμωξης και υπεύθυνος μικροοργανισμός.
- Response: Περιγραφή της ανοσολογικής απόκρισης του ασθενή στον εισβολέα.
- Organ dysfunction: Δυσλειτουργία οργάνων εκφραζόμενων ως αριθμός οργάνων που δυσλειτουργούν ή ως score βάσει των συστημάτων βαθμολόγησης.^{25,26}

Το 2016 ακολουθεί μια εκ νέου αναθεώρηση των ορισμών που αφορούν τη σήψη και η σηπτική καταπληξία. Η σηπτική καταπληξία ορίζεται ως μια κατάσταση σήψης στην οποία οι υποκείμενες κυκλοφορικές και μεταβολικές δυσλειτουργίες συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τη σήψη καθαυτή. Οι ενήλικες ασθενείς με σηπτική καταπληξία μπορούν να αναγνω-

ριστούν χρησιμοποιώντας κλινικά κριτήρια υπότασης που απαιτούν θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά για τη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης στο 65 mmHg ή μεγαλύτερη τιμή και έχουν επίπεδο γαλακτικού οξέος μεγαλύτερο από 2 mmol / L παρά την επαρκή χορήγηση υγρών. Συνεπώς με τον νέο ορισμό εισάγεται η τιμή του γαλακτικού οξέος στον ορισμό της σηπτικής καταπληξίας, καθώς επίσης αμφισβητείται η έννοια της σοβαρής σήψης^{21,27}. (Πίνακας 2)

ΣΗΨΗ	Η δυσλειτουργία οργάνων απειλητική την ζωή που ορίζεται ως απότομη αλλαγή του SOFA score ίση ή μεγαλύτερη των μονάδων και αποδίδεται στη λοίμωξη.
ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ	Σήψη και εμμένουσα υπόταση, στην οποία απαιτείται χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ώστε να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση > 65mmHg και το γαλακτικό οξύ > 2mmol/L παρά την επαρκή χορήγηση υγρών.

Πίνακας 2.

Νέοι ορισμοί σήψης και σηπτικής καταπληξίας.

4. Μυκηταιμία

Η μυκηταιμία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στις ΜΕΘ²⁸. Ο αριθμός των περιστατικών αυξάνει από το 1992. Οι κύριοι υπεύθυνοι μύκητες είναι οι μύκητες του γένους Candida. Οι μυκηταιμίες στους ηλικιωμένους στις ΜΕΘ είναι συνήθως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής και των συνοδών νοσημάτων σε συνδυασμό με τις επεμβατικές ιατρικές πράξεις, τη μακροχρόνια νοσηλεία και τη μακρά χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος. Το 92% των περιστατικών της μυκηταιμίας οφείλεται σε 5 είδη: Candidaalbicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, and C. Krusei, αλλά η κατανομή τους διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Όσον αφορά στα nonalbicans στελέχη στις ελληνικές ΜΕΘ, συνηθέστερα ανευρίσκονται τα εξής μη albicansείδη: C.krusei, C. parapsilosis, C. glabrata, C. lusitaniae και C. tropicalis²⁹. Τα μη albicansείδη απαιτούν μια ιδιαίτερη κλινική και θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς η ευαισθησία στα αντιμυκητιακά αντιβιοτικά διαφέρει μεταξύ των ειδών³⁰.

5. Εργαστηριακή διάγνωση μικροβιαμίας

Η καλλιέργεια αίματος είναι μια εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης της μικροβιαμίας.

5.1 Συλλογή δείγματος

Το αίμα λαμβάνεται υπό άσηπτες συνθήκες με φλεβοκέντηση και ενοφθαλμίζεται σε μία ή περισσότερες φιάλες ειδικές για αιμοκαλλιέργεια, σε ποσότητα που υποδεικνύει η εκάστοτε κατασκευάστρια εταιρεία. Οι άσηπτες συνθήκες εξασφαλίζονται με τοπικό καθαρισμό του δέρματος σε περιοχή διαμέτρου περίπου 5cm από το σημείο της φλεβοκέντησης με 70% ισοπροπυλική ή αιθυλική αλκοόλη και αφήνεται να στεγνώσει. Ακολούθως στην ίδια περιοχή απλώνεται ιωδιούχος ποβιδόνη

η οποία παραμένει για 1 λεπτό. Η ιωδιούχος ποβιδόνη απομακρύνεται με αιθυλική αλκοόλη. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία αυτή, το σημείο της φλεβοκέντησης δεν πρέπει να ψηλαφηθεί ξανά. Ο αιμολήπτης καθαρίζει τα πώματα των φιαλών με 70% αιθυλική αλκοόλη και χρησιμοποιεί αποστειρωμένα γάντια. Πρώτη ενοφθαλμίζεται η αερόβια φιάλη και ακολούθως η αναερόβια. Και οι δύο πρέπει να αναδευτούν ηπίως. Η αιμοληψία δεν θα πρέπει να γίνεται από φλέβα στην οποία χορηγείται ενδοφλεβίως διάλυμα³¹. Στην περίπτωση που υπάρχει δυσκολία στη λήψη αίματος και ο ασθενής φέρει αγγειακό καθετήρα, μπορεί να ληφθεί μια φιάλη, αφού απορριφθούν τα 3 πρώτα ml αλλά απαιτείται και δεύτερη από περιφερικό αγγείο, διότι θετικό αποτέλεσμα από την πρώτη φιάλη μπορεί να σημαίνει αποικισμό του καθετήρα και όχι μικροβιαϊμία^{32,33}.

5.2 Χρόνος λήψης αίματος

Ο καταλληλότερος χρόνος για τη λήψη αίματος για αιμοκαλλιέργεια είναι πριν ή κατά τη διάρκεια της ανόδου του πυρετού, καθώς έχει εντοπιστεί πως τα μικρόβια εισέρχονται στην κυκλοφορία μισή ως μία ώρα πριν ο πυρετός φτάσει στη μέγιστη τιμή του. Εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή η αιμοληψία θα πρέπει να γίνεται όταν τα αντιβιοτικά βρίσκονται στη μικρότερη συγκέντρωση.

5.3 Συστήματα αιμοκαλλιεργιών

Τα σύγχρονα μικροβιολογικά εργαστήρια διαθέτουν αυτοματοποιημένα συστήματα αιμοκαλλιεργιών. Η λειτουργία τους βασίζεται στη μέτρηση της παραγωγής CO₂, είτε φθοριομετρικά, είτε χρωμομετρικά, από τους αναπτυσσόμενους μικροοργανισμούς. Το αίμα ενοφθαλμίζεται σε ειδικές φιάλες κατάλληλες για την ανάπτυξη αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Οι αερόβιες φιάλες περιέχουν αέρα με διάφορες συγκεντρώσεις CO₂ κατάλληλες για την ανάπτυξη αερόβιων και δυνητικά αναερόβιων μικροβίων. Οι αναερόβιες φιάλες περιέχουν άζωτο και CO₂. Οι φιάλες αυτές περιέχουν επίσης ρητίνες, β-λακταμάσες και ενεργό άνθρακα για την εξουδετέρωση των αντιβιοτικών³⁴.

ΑΙΤΙΑ ΑΛΗΘΟΥΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ	ΕΠΙΜΟΛΥΝΣΕΙΣ
<i>S. aureus</i>	CoNS
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Corynebacterium</i> spp
<i>S. pyogenes</i>	<i>Bacillus</i> spp
<i>S. agalactiae</i>	<i>Micrococcus</i> spp
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>S. viridans</i>
<i>E. coli</i>	
<i>P. aeruginosa</i>	
<i>N. meningitidis</i>	
<i>N. gonorrhoeae</i>	
<i>H. influenzae</i>	
<i>Candida albicans</i> and non- <i>albicans</i>	
<i>Cryptococcus</i>	

Πίνακας 3.

Αίτια αληθούς βακτηριαϊμίας και επιμολύνσεων^{33,35,36}.

5.4 Χειρισμός θετικής αιμοκαλλιέργειας

Σε πρώτο χρόνο πραγματοποιείται Gram χρώση ώστε να γίνει μια πρώτη εκτίμηση και να ενημερωθεί ο κλινικός ιατρός. Εν συνεχεία το αίμα ανακαλλιεργείται σε καθορισμένα θρεπτικά υλικά, τα οποία επωάζονται: τα αερόβια σε συνθήκες 5% CO₂ για 24-48 ώρες, τα αναερόβια σε αναερόβιες συνθήκες έως 5 ημέρες. Ακολούθως γίνεται ταυτοποίηση και έλεγχος ευαισθησίας (Πίνακας 3)^{31,33,35,36}.

6. Συμπεράσματα

Η μικροβιαϊμία αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Για το λόγο αυτό η εργαστηριακή της διάγνωση θα πρέπει να γίνεται ακολουθώντας όλους τους απαραίτητους κανόνες. Επίσης όλα τα μέλη της ιατρικής κοινότητας θα πρέπει να χρησιμοποιούν κοινή επιστημονική ορολογία με βάση τους νέους ορισμούς για να αποφεύγονται παρεξηγήσεις και δυσερμηνείες.

Summary

Bacteremia and Sepsis: Definitions, Classification and Laboratory Diagnosis

Marina. Gerasimou¹

Stavros Mantzoukis²

¹ Medical Resident in Medical Biopathology, MD, MSc, Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

² Cardiologist, MD, MSc, Cardiology Department, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

Correspondence: Gerasimou Marina, StratigouMarkygianni 1, Ioannina, 45500 Phone: 2651080434 email: marinagerasimou@gmail.com

There has been no source of support for this review

Bacteremia is a very common complication among patients with serious illnesses and especially among elderly patients in the Intensive Care Unit (ICU). In fact, it is a major cause of morbidity and mortality. It is therefore essential that all members of the scientific community share the same terms and conditions in order to avoid misinterpretations. This review lists the most modern definitions and criteria for diagnosing sepsis and other related conditions, as well as the methods for laboratory diagnosis of bacteremia. This makes it easier to understand the pathophysiology of these entities.

Keywords: Bacteremia, sepsis, fungal infection, blood culture

Βιβλιογραφία

1. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn, F. Nosocomial Bacteremia Caused by Antibiotic Resistant Gram Negative Bacteria in Critically Ill Patients: Clinical Outcome and Length of Hospitalization. *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 34(12):1600–1606.
2. Garner S, Jarvis R, Emori G, Horan C, Hughes M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control*, 1988; 16(3): 128–140.
3. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*, 2016; 7(3): 248–251.
4. Horan C, Andrus M, Dudeck A. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*, 2008; 36(5): 309–332.
5. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection*, 2015; 70(3): 213–222.
6. Bell T, Grady P. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2017; 31(3): 551–559.
7. Polderman K, Girbes, A Central venous catheter use. *Intensive Care Medicine*, 2002; 28(1): 18–28.
8. Safdar N, Kluger M, Maki G. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine*, 2002; 81(6): 466–479.
9. Sante L, Aguirre-Jaime A, Miguel A, Ramos J, Pedroso Y, Lecuona M. Epidemiological study of secondary bloodstream infections: The forgotten issue. *Journal of Infection and Public Health*. 2018doi: 10.1016/j.jiph.2018.08.011
10. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Timsit J-F. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Medicine*, 2012; 38(12): 1930–1945.
11. Zürcher M, Tramèr R, Walder B. Colonization and bloodstream infection with single- versus multi-lumen central venous catheters: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia*, 2004; 99(1): 177–182.
12. Culshaw N, Glover G, Whiteley C, Rowland K, Wyncoll D, Jones A, Shankar-Hari M. Healthcare-associated bloodstream infections in critically ill patients: descriptive cross-sectional database study evaluating concordance with clinical site isolates. *Annals of Intensive Care*, 2018; 4: 34.
13. Friedman D, Kaye S, Stout E, McGarry A, Trivette L, Briggs P, Sexton J. Health care–associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of Internal Medicine*, 2002; 137(10): 791–797.
14. Garner S, Jarvis R, Emori G, Horan C, Hughes M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control*, 1988; 16(3): 128–140.
15. Timsit J.-F., Soubirou J.-F., Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B, Wolff M. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infectious Diseases*, 2014; 14(1): 489.
16. Ranjbar M, Mohammad Alizadeh H, Pazhooh K, Kashani M, Golmohammadi M, Nojomi M. Nosocomial infections and antimicrobial resistance pattern in a tertiary referral hospital in Hamedan, Iran. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2012; 2(1): 46–47.
17. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Régnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*, 1995; 274(12): 968–974.
18. Sands E, Bates W, Lanken N, Graman S, Hibberd L, Kahn L, Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*, 1997; 278(3): 234–240.
19. Wheeler P, Bernard R. Treating Patients with Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 1999; 340(3): 207–214.
20. Li J, Plorde J, Carlson G. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994; 32(11): 2829–2831.
21. Singer M, Deutschman S, Seymour W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Angus C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315(8): 801–810.
22. Govindan S., Iwashyna J, Odden A, Flanders A, Chopra V. Mobilization in severe sepsis: an integrative review. *Journal of Hospital Medicine*, 2015; 10(1): 54–59.
23. Rossaint J, Zarbock A. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis. *Critical Reviews in Immunology*, 2015; 35(4): 277–291.
24. Levy M, Fink P, Marshall C., Abraham E., Angus D, Cook D, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 2003; 31(4): 1250–1256.
25. Marshall C. The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model. *Virulence*, 2014; 5(1): 27–35.
26. Vincent J.-L., Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J,

- Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Critical Care (London, England)*, 2003; 7(3): 252–255.
27. Shankar-Hari M, Phillips S, Levy L, Seymour W, Liu X, Deutschman S, Singer M. 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 - Journal of the American Medical Association*, 2016; 315(8): 775–787.
28. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing Antifungal Therapy in the Critical Care Setting. *Critical Care Clinics*, 2011; 27(1): 123–147.
29. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014; 20: 5–10.
30. Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Douka E, Paramythiotou E, Kaltsas P, Routsis C. Epidemiology, risk factors for and outcome of candidaemia among non-neutropenic patients in a Greek intensive care unit. *Mycoses*, 2011; 54(2): 154–161.
31. Weinbren M, Tiley R, Daniels R, & Nutbean T. Clinical Toolkit 8 : Laboratory handling and reporting of blood cultures. 2015. Retrieved from <http://sepsistrust.org/wp-content/uploads/2016/07/BC-toolkit-final-Sept15.pdf>
32. Dawson S. Blood culture contaminants. *Journal of Hospital Infection*, 2014; 87(1): 1–10.
33. Weinstein P. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003; 41(6): 2275–2278.
34. Stager E, Davis R. Automated systems for identification of microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 1992; 5(3): 302–327.
35. Hajjeh A, Sofair N, Harrison H, Lyon M, Arthington-Skaggs A, Mirza A, Warnock W. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004; 42(4): 1519–1527.
36. Hall K, Lyman A. Updated review of blood culture contamination. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006; 19(4): 788–802.