

血流感染的實驗室診斷

黃文貴 林椿欽 張喬琳

高雄榮民總醫院 病理檢驗部微生物科

從臨床的觀點來看，當病患的血液中分離出具有活性的微生物時，將代表著宿主防禦機能無法對抗感染原的存在，或者是宿主無法將感染原有效的排除、引流出體外。菌血症和黴菌血症表示病患呈現散佈性的嚴重感染，通常是代表其愈後狀況不佳並與局部性感染疾病有關[1]。敗血症、腦膜炎、及心內膜可謂是感染症中的最嚴重的三種疾病；如果不加以迅速正確的診斷及適當治療，必會危害到病患生命安全，切不可等閒視之。又此三者可互為因果關係，然而敗血症則常為始作俑者。尤其近三十餘年來，醫學科技的進步，人工異物植入技術的大量應用，再加上大量使用抗癌製劑、免疫抑制劑、類固醇使癌症與其他免疫力不全病患壽命得以延長，以及不適當的使用各類廣效性抗微生物製劑，使病患的抵抗力更形降低，病患獲得血流感染的病例持續增加，已成為臨床醫師經常處理的重症。病患高齡化、醫院內感染菌血症、病原菌為腸球菌，革蘭氏陰性菌或黴菌、病患為肝硬化惡性腫瘤，或多重潛在疾病、感染原為呼吸道，皮膚，外科傷口及膿瘍者、病患呈現敗血性休克、病患對敗血症無發燒反應等情形都表示其病情愈後不樂觀。故經由血液培養步驟臨床微生物實驗室可以協助臨床醫師快速診斷血流感染原及培養結果的判讀。

最近二十年來，實驗室內血液培養技術進步很快，廠商不斷的研究改良培養液成份以提升挑剔性細菌的分離率，而且更發展出全自動血液培養的連續偵測系統，提供臨床醫師快速診斷血流感染及降低實驗室人力的耗損。於臨床微生物實驗室重要功能之一，乃是利用各種血液培養技術快速的偵測、分離及鑑定血流感染病原菌、並提供臨床醫師抗微生物製劑感受性試驗結果，以儘早協助選擇適當的抗微生物製劑治療有血流感染的病患，將可使病患有較佳的預後。故病患如有發燒、發冷、低血壓、休克等血流感染的臨床症狀發生時，乃是進行血液培養的指標。

在操作病患的血液培養過程中，計有下列的因素會影響病原菌的偵測、分離及結果判讀：

(一)抽血部位的皮膚消毒工作。

(二)送檢的次數。

(三)送檢的血液量。

(四)培養液的添加物及孵育環境。

(五)血液中具抗微生物特性的物質。

(六)人工培養的方法。

(七)自動化偵測儀器。

茲就上列各項因素分別加以討論：

(一)抽血部位的皮膚消毒工作

由 Weinstein 等人的報告[2]可以看出，血液培養分離出革蘭氏陽性污染菌的機會大於革蘭氏陰性菌。在其報告中亦指出：94%凝固酉每陰性葡萄球菌、94%桿菌屬、79%棒狀桿菌屬、48%綠色鏈球菌及 25%金黃色葡萄球菌是屬於污染菌，而腸球菌僅有 13%是污染菌，肺炎雙球菌及 B 群鏈球菌則無污染的可能。在臨床微生物實驗室，由血液培養瓶分離出污染菌時，最常見是因為抽血部位的皮膚消毒步驟沒有正確的實施，而導致偽陽性的菌血症，造成實驗室的人力、物力無謂增加，和臨床醫師判讀報告上的困擾。正確採集血液培養的皮膚消毒步驟：由擬採血處為中心由內側往外直徑約 5 公分，先以 70%的酒精消毒皮膚，再以相同方式 2%碘酊擦拭，停留約 1-2 分鐘讓它乾燥後產生最佳殺菌效果，最後以 70%酒精再擦拭除去碘酊[3]；此時血液培養瓶橡皮蓋亦應同樣的方式處理，將可把可能外來的污染微生物降至最低。採集血液培養的部位以靜脈為佳，動脈血液並無較高的分離率[2]。經由血管內導管裝置(intravascular devices)抽取血液進行血液培養，通常會有較高的污染率[3]，故不建議使用。血液檢體要打入培養瓶時，並不須要更換針頭[3-5]；因為更換針頭並不會降低污染率，相反的可能導致針扎事件產生危害工作人員。由於抽血的過程中，針筒會吸入部份的空氣，所以血液檢體要先打入厭氧瓶中，再打入需氧瓶，以避免干擾厭氧瓶內的培養環境。含病患血液之培養瓶，須要馬上送交實驗室孵育；如果無法送出應置於室溫中保存待送，不可放置冰箱內，否則會影響部份對溫度敏感的微生物生長。

(二)送檢的次數

由於各種產生血流感染的微生物入侵機轉的不同，病原菌存在血流中的情形也隨之變化。一般可將菌血症分為三類：暫時性(transient)、間歇性(intermittent)、及連續性(continuous)。暫時性菌血症最常見的是由日常動作或醫療處置行為引起的小創傷所造成的，例如：刷牙、拔牙手術、各類內視鏡檢查引起的器械性傷口微量出血。細菌經由傷口入侵體內，一般都很快就被身體的網狀內皮系統(單核吞噬細胞系統)保護機能所消除，但微生物也可能於有受損的組織或器官寄生，心內膜炎就是個典型的例子。間歇性菌血症則與未經引流的膿瘍(abscess)或者是與早期的局部或全身系統感染有關。連續性菌血症是血管內(intravascular)感染的特徵，特別是細菌性心內膜炎。如果持續的對暫時性及間歇性菌血症病患的血液做定量性的培養觀察，可以發現此類病人血液中細菌量起伏很大，所以針對這類的病患應該要分數次採血，才能獲得正確的診斷。根據研究，採集 20ml 進行傳統血液培養次數為 1 次、2 次、3 次時，其培養陽性率分別為 80%、88%、99%[6]。故於 24 小時內，抽血培養 2 至 3 次即應可診斷菌血症是否存在[7]；當抽血液培養三次時，除可增加偵測菌血症的陽性率外，亦可利用各次培養結果的菌種及陽性次數協助判別是否為污染菌。病患如果是嚴重的感染需要立即進行治療時，也可以於極短的時間內，在身體不同的部位抽取三次血液進行培養亦可。診斷血流感染時進行血液培養的最佳時機，是於病患未使用抗微生物製劑治療前和病患發燒前，採集足夠的血流量及檢體數。

(三)送檢的血液量

大部份成年人的菌血症病患，於血流中的細菌量(CFU, colony forming unit/mL)通常是非常低的。例如：於臨床上有意義的菌血症，如為金黃色葡萄球菌 27%；大腸桿菌 62%；綠膿桿菌 55%；細菌量通常是小於 1 CFU/mL[16]。所以，一般而言，革蘭氏陽性菌血症的細菌濃度是低於革蘭氏陰性桿菌的菌血症。特別是病患是在接受抗微生物製劑治療感染時，常是低於 1CFU/mL 的濃度。根據實驗，如以 30mL 血液量為標準接種量時，將血液量分別減為 10mL 及 20mL，產生偽陰性的可能分別為 37%及 25%，所以對成人病患收集 10 至 20mL 的血液量是最好的[15]。嬰兒及幼童菌血症時，血液中細菌濃度通常是較成人高，例如：嬰兒的大腸桿菌菌血症病患中，有 78%的血液中細菌濃度是大於 5 CFU/mL，而且約有 1/3 的病患濃度是超過 1000 CFU/mL 的，再加上病患採血不易，故收集嬰兒(1-2 mL)、幼兒(2-3 mL)及幼童(3-5 mL)血液量[8]進行培養是可以接受的。

(四)培養液的添加物及孵育環境

血液培養用的培養液有很多種，一般用於分離嗜氧性細菌用的是真空，並充填二氧化碳氣體的 Tryptic soy broth, Brucella broth, Columbia broth, BHI broth；而分離厭氧性細菌用的有 Thioglycollate broth, Columbia broth, Schaedler broth 等培養液，並且充填二氧化碳及氮氣，以利厭氧性細菌生長。由於需氧及厭氧血液培養瓶中的培養液及充填氣體不同，故進行血液培養時，需要同時接種兩瓶血液培養瓶，並且存放於室溫待送，以增加各種對養分及環境挑剔的細菌生長。培養液中還需要添加各種輔助生長因數，以利對生長條件具挑剔性的細菌生長[14]；例如：添加 NAD (Factor V)及 Hemin (Factor X)以提供嗜血桿菌屬 (*Haemophilus* spp.)、人力桿菌屬(*Cardiobacterium* spp.)、放線桿菌屬(*Actinobacillus* spp.)的細菌生長；添加 pyridoxal HCL(0.001%)及 L-cysteine (0.05% to 0.1%)以幫助營養變異性鏈球菌(NVS, nutritionally variant streptococci, 新命名為 *Abiotrophila* spp.)的生長；添加維他命 K 3、purines、pyrimidines，以幫助厭氧性細菌的生長；添加 L-arginine 幫助 *Eubacterium leutum* 生長；添加 sodium pyruvate 幫助對糖類不分解的球菌生長。故對於生長條件需求具挑剔性的細菌，於血液培養瓶中提供適當的養分及培養環境，是分離血液中病原菌最重要的步驟。一般常規性血液培養時間以傳統方法 7 天並經過終期盲目次培養陰性，就可以發出報告。至於全自動連續偵測儀則孵育 5 天陰性即可發出報告。對於疑似生長具挑剔的細菌感染如：退伍軍人桿菌屬(*Legionella* spp.)、布氏桿菌屬(*Brucella* spp.)、HACEK 群細菌，及已經接受抗微生物劑治療的心內膜炎病患都須延長孵育時間，並次培養於適當培養基以提昇分離率。

(五)血液中含抗微生物特性的物質

人類的血液成份中含抗體、補體、吞噬細胞、溶菌酵素和治療使用的抗微生物製劑等抑制物質存在，都會影響血液培養系統將病患血液中病原菌的分離率。利用培養液稀釋血液中的抑制微生物的生長物質，將有利於微生物的分離。如於血液培養瓶中，添加 0.025%的 sodium polyane-thol sulfonate(SPS)作為抗凝固劑，可以防止吞噬菌細胞吞噬作用、抑制抗溶菌酵素活性、中和補體殺菌作用，並可減低胺基醣甘類抗微生物製劑的活性；但 SPS 對淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、伽氏陰道桿菌、厭氧性鏈球菌等細菌具有毒性，故需於培養液中添加 1.5% gelatin 加以中和。所以要減少血液成份中影響分離病原菌的物質，培養液必須添加 SPS 並應用適當的血液量；培養液(1：5-1：10)比例稀釋方法[2-4]即可。

(六)人工培養的方法

1.傳統式人工判讀

如採用傳統式人工判讀血液培養瓶時，首先應將需氧瓶以無菌通氣針通氣去除培養瓶的真空狀況，並將培養瓶置於 35-90 分 2°C 孵育箱中培養 12 至 24 小時後，以目視檢查 培養液是否有混濁、產生氣體、溶血現象、培養液面薄膜的形成、紅血球沈澱處似小棉球狀的菌落等細菌生長跡象產生；如果懷疑有細菌生長，則立刻抽取血液-培養液混合物進行革蘭氏染色及次培養於適當培養基。由於部份的細菌在血液培養瓶內培養較久後會產生自體溶解現象，例如：肺炎雙球菌、嗜血桿菌等，而於培養液無法觀察到生長跡象，故需培養 12 至 24 小時及第七天做終期盲目次培養予以證實。所有血液培養瓶應培養七天，並且每天至少觀察一次有無生長跡象；除非臨床醫師特別要求延長孵育時間，於培養第七天進行需氧及厭氧的終期盲目次培種後，即可丟棄。一般於臨床上，常見有意義的病原菌 95% 應於 5 至 7 天即可偵測出來。但是如果懷疑是布氏桿菌屬感染時，則須要延長孵育時間達四星期，而且必須進行終期盲目次培種，以提昇分離率。

2.雙向血液培養瓶

嘗試由血液或骨髓中分離出具挑剔性的細胞內寄生而且生長速度緩慢的布魯氏桿菌屬，最好是使用含有二氧化碳氣體的 BHI agar/BHI broth 雙向血液培養瓶(casteneda bottle)，並且培養時間要長達四星期。黴菌血症的偵測亦可使用含 BHI Agar/BHI broth 的雙向培養瓶，利用瓊脂上的表面張力將血球破壞，以利黴菌、布魯氏桿菌屬等細胞內寄生的細菌釋放出來，而提高分離率。

3.改良式雙向血液培養瓶

目前由 B-D 公司所生產之 septic-check 血液培養瓶，是以無菌技術將病人血液打入含有培養液的培養瓶後，送至臨床微生物實驗室，由工作人員以無菌操作技術，於瓶口上連接含有 MacConkey 瓊脂、Malt 瓊脂及巧克力瓊脂的斜面裝置。培養數小時後及往後每天倒轉培養瓶讓培養液與瓊脂接觸，以代替常規以針筒抽取的盲目次培養工作，相當的方便，可以節省大量的針筒、瓊脂平板及人力。如果有細菌的生長，可以快速且容易於瓊脂的斜面觀察到菌落的形成，可接著進行革蘭氏染色、鑑定及抗微生物製劑感受性試驗；本方法對於嗜氧菌及黴菌有相當高的分離率，但是臨床上應該與傳統方法的厭氧培養瓶同時接種血液。

4.溶解－離心濃縮方法

由 Wampole 公司所生產之 Isolator，就是利用化學藥劑-saponin 將所有的血球溶解，以釋放出寄生於血球內的微生物，抗泡沫劑-polypropylene glycerol，抗凝固劑-SPS,EDTA，然後以離心的方法加以濃縮微生物後，取離心沈澱物接種於適當的培養基。本方法除了可以應用於血液中微生物的定量，以提供診斷及治療的指標；而且可以提高黴菌、葡萄球菌及綠膿桿菌的分離；對於臨床上不易分離退伍軍人症嗜肺炎桿菌、結核分枝桿菌，由於可將濃縮沈澱物直接接種於 BCYE 或 L-J 培養基，以提供最佳的生長環境；故可以快速且方便的觀察到菌落，以進行鑑定及抗微生物製劑感受性試驗。本方法亦具有下列的缺點：

增加實驗成本及操作人力負擔，而且污染率昇高約 1.5~26%，對於厭氧菌及肺炎雙球菌分離率較低。

5.抗微生物製劑移除裝置

由 B-D 公司所發售的抗微生物製劑移除裝置(ARD, antimicrobial removal device)或者 BACTEC 16A、17A 培養瓶，是利用樹脂(resin)，來和抗微生物製劑的 hydrophobic 端或 hydrophilic 端之接受體結合，藉而將血液中的抗微生物製劑吸附去除之，而讓微生物再現生機。且由於樹脂分子表面積構造經張開後，並藉由連續的振盪和分子表面粗糙結構，可將血球溶解，促使細菌釋放在培養基中生長。本方法可以促進金黃色葡萄球菌的分離，但對於是否能有效的去除血液中抗微生物製劑，則各有正反面的說法。

6.壓力變化偵測裝置

Signal 系統是由英國 Oxoid 公司所出品，操作方法：實驗室於接到血液培養瓶後，先置於 35°C 孵育，再以無菌操作技術於瓶口上連接一壓力變化偵測裝置，然後將血液培養瓶置於振盪器內，以促進細菌生長。其原理是利用當細菌於培養液內生長、代謝時，會增加瓶頸空間的壓力，藉由壓力的上升，將培養液壓力經由壓力變化偵測裝置內的小針，將培養液往上推至裝置的透明檢視腔；如果有細菌生長時，則偵測裝置的檢視腔會有培養液的存在，可經由上方蓋子打開做染色及次培養。本方法屬於一種利用物理原理之偵測的裝置，可以取代盲目次培養，但對於厭氧菌並無法完全有效的偵測。

(七)自動化偵測儀器

由於各類侵襲性的檢查及免疫力不全病患的增加，臨床醫師對於病患進行血液培養的需求日漸增加，在較大的醫學中心之臨床微生物實驗室已有血液培養檢體量劇增的壓力；雖然傳統的人工方法使用簡單，不需要仰賴及添購設備，但其依據肉眼觀察及盲目次培養以偵測微生物是否存在，需要重覆操作、搬運血液培養瓶，而造成相當大的人力負擔。於是從 1970 年開始陸續的有半自動偵測儀器的上市。

一、侵入性偵測系統：

1.利用放射性同位素：

B-D BACTEC 460 是第一部半自動化的血液培養偵測儀器，其原理是利用游離腔(ionization chamber)來偵測血液培養瓶中含放射性同位素 C14 的基質是否被生長的細菌代謝，而放出具有放射性活性的二氧化碳於瓶頸中。本設備上市之初，取代了不少傳統的人工培養方法，但因為使用放射性同位素，且 B-D 公司接著又發展出不含放射性同位素的紅外線裝置偵測二氧化碳，所以目前本儀器只被應用於快速偵測生長速度緩慢的結核分枝桿菌。

2.利用紅外線裝置偵測二氧化碳的產生

B-D 公司應用此原理的機種有 NR-730、NR-660、及 NR-860，其原理是利用針抽取培養瓶頸內的氣體，經由紅外線裝置偵測培養瓶中二氧化碳的濃度是否因有微生物生長和代謝而提高。NR-730 及 NR-660 是屬於半自動化的分析儀，需要人工搬運測試瓶盤，而 NR-860 則是利用機械原理自動搬運、測試。由於本方法取代了人工盲目次培養的工作，較傳統方式省時、省力。但本方法是屬於侵入性的偵測方法，如果抽取氣體的針沒有完全消毒，很容易造成大量血瓶交叉假陽性污染；易受血液內細胞血球的代謝影響而產生偽陽性；需要較多的消耗品，例如：抽氣針、氣體鋼瓶、抽氣針消毒器等。目前這些機種已經逐漸被全自動連續偵測儀所取代。

由於傳統人工培養及半自動偵測兩種方法，需要每天一至二次的檢視或測試血液培養瓶，常會錯過早期偵測到微生物生長的時機。最近發展的全自動化非侵入性連續偵測儀，已克服了這些限制。全自動化血液微生物連續偵測儀都是藉著血液培養瓶放入儀器內的偵測腔後，完全不需工作人員之額外工作；儀器本身就可以提供連續孵育、振盪，利用非侵入性方法每隔 10~15 分鐘自動偵測，陽性培養自動蜂鳴警示裝置。採用條碼系統協助處理檢體的基本資料，應用電腦具有高執行能力的數據處理軟體和雙向介面卡，協助處理資料分析和自動報告傳輸功能，以下就目前上市的全自動化血液微生物偵測儀分別介紹其應用的原理：

二、非侵入性連續偵測系統

1. 利用酸鹼值顏色感應器偵測二氧化碳的產生

1990 年 ORGANON TEKNIKA 公司推出第一部全自動化血液微生物偵測儀— Bact/Alert(目前為 bioMerieux 公司)血液培養瓶容量 240 瓶/單位元，其偵測原理係於每一血液培養瓶底部含有顏色感應器(Novel colorimetric sensor)當微生物於瓶內生長時，會釋放出二氧化碳，經由瓶底的半滲透性薄膜至感應器，二氧化碳與水飽和後，產生氫(H⁺)離子來改變感應器的酸鹼質，顏色會由深綠色變為黃色，故依照顏色的變化可以判讀是否有微生物生長，其反應如下：



培養瓶放入儀器的偵測腔後，每一腔底各有一組 LED 雷射器 (Light-Emitting-Diode)，及反射光感應器(Photodiode)。隨著血液培養瓶瓶底酸鹼質顏色感應器之顏色改變，其反射光度(Reflection unit)亦不同。在光度訊息經放大，傳送至電腦後，軟體會自動連續記憶、分析及報告。本儀器目前亦被使用於結核分枝桿菌偵測全自動化微生物偵測儀。

2. 利用壓力變化偵測微生物之代謝及生長

1992 年 Difco 公司推出的 ESP 全自動化血液培養系統(目前為 Trek 公司)，偵測非利用 pH 值改變及螢光物質含量改變，其原理係利用血液培養瓶上接上壓力感應連接器(connector)，以供壓力電子裝置偵測微生物生長及代謝後，瓶頸空間的氣體的消耗或產生壓力上升或下降的變化。本測試方法應用侵入性的高敏感度連接器，以偵測瓶頸內壓力的上昇及下降的變化；因本方法對於溫度的改變非常敏感，操作時應注意。

3.利用螢光的變化偵測細菌之代謝及生長

利用本原理的機種有 B-D 公司的 BACTEC 9050、9120、9240 及 bioMerieux VITEK 公司的 VITAL 系統。BACTEC 系統係利用微生物生長及代謝後產生的二氧化碳而改變 pH 值，經由培養瓶底部的半透性薄膜傳至含有螢光劑的感應器，螢光產生的強度隨著二氧化碳的濃度而成正比的增加。儀器內血瓶的偵測腔設計及資料傳輸則與 Bact/Alert 類似。

微生物在生長時，不論經由何種代謝途徑，均會釋放出二氧化碳，進而改變培養基的 pH 值及氧化還原電位等生物變化。VITAL 系統係利用一種螢光分子，當此物受到生物變化的影響後，其螢光會消失，也就是螢光的強度隨著細菌的生長增加而減少。VITAL 系統培養瓶利用“均質螢光技術”(homogeneous fluorescence technology; HFT)，於血液培養瓶內添加此螢光分子，使其直接與檢體的細菌接觸，進而快速偵測培養瓶中的任何一微生物生長變化。

結 論

雖然血液培養仍然是診斷血流感染的金標準步驟，而且已有多樣的全自動血液微生物培養偵測儀，提供更好更快的偵測感染原；但是我們必須瞭解可能由於微生物的生長條件苛刻，所以並無任何的方法或儀器設備可以完全將每種血液感染原偵測出來。陽性血液培養瓶進行革蘭氏染色除了可以快速提供診斷血液中感染的微生物類別，以提供臨床醫師選擇適當的抗微生物製劑治療嚴重的血流感染症依據外，還可以協助實驗室選擇次培養用的適當培養基種類和孵育條件；臨床上要診斷血流感染最重要的還是需要醫院內醫師、護理師、醫事檢驗師等工作同仁的共同合作，以無菌的技術、抽取適當的血量、接種於適當的培養液內、足夠的檢體數目及迅速的將檢體送到臨床微生物實驗室進行孵育，以提供病原菌最佳的生長環境及條件。

參考文獻

- 1.Bennett IL, Beeson PB: Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects. *Yale J Biol Med* 1954; 26: 241-62.
- 2.Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adult. Laboratory and epidemiologic observation. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
- 3.Reller LB, Murphy JR, MacLowry JD: Blood cultures II. In: Washington JA II, ed. *Cumitech* 1A. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1982.
- 4.Bryant JK, Strand CL: Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am J Clin Intern Med* 1987; 106: 246-53.
- 5.Issacman DJ, Karasic RB: Utility of collecting blood culture through newly inserted intravenous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:

815-8.

6. Leisure Mk, Moore DM, Schwartzman JD, et al: Changing the needles when inoculating blood cultures: a no-benefit and high-risk procedure. *JAMA* 1990; 264: 2111-2.
7. Krumholz HM, Cummings S, York M: Blood culture phlebotomy: switching needles does not prevent contamination. *Ann Intern Med* 1990;113: 290-2.
8. Washington JA II. Blood culture: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 91-8.
9. Weinstein MP, Joho KL, Quartey SM: Assessment of the third blood culture: does it increase detection of bacteremia [abstract no C150]. In: Program and abstracts of the 94th General Meeting of the American Society for Microbiology (Las Vegas). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:517.
10. Paisley JW, Lauer BA: Pediatric blood culture. *Clin Lab Med* 1994; 14: 17-30.
11. Auckenthaler R, Lstrup DM, Washington JA II: Comparison of recovery of organisms from blood cultures diluted 10% (volume/volume) and 20% (volume/volume). *J Clin Microbiol* 1982; 15: 860-4.
12. Salventi JF, Davies TA, Randall EL, et al: Effect of blood dilution on recovery of organism from clinical blood cultures in medium containing sodinm polyanethol sulfonate. *J Clin Microbiol* 1979; 9:248-52.
13. Reller LB, Lichtenstein KA, Mirrett S, et al: Controlled evaluation of the ratio of blood to broth in the detection of bacteremia by blood culture [abstract 177]. In: Programs and abstracts of the Annual Meeting of the American Society for Microbiology (Las Vegas). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1978: 306.
14. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP: Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65.
15. Weinstein MP: Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-6.
16. Dunne WM JR, Notle FS, Wilson ML: Blood cultures III. In: Washington JA II, ed. Cumitech 1B. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.