

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA BİYOBELİRTEÇLER



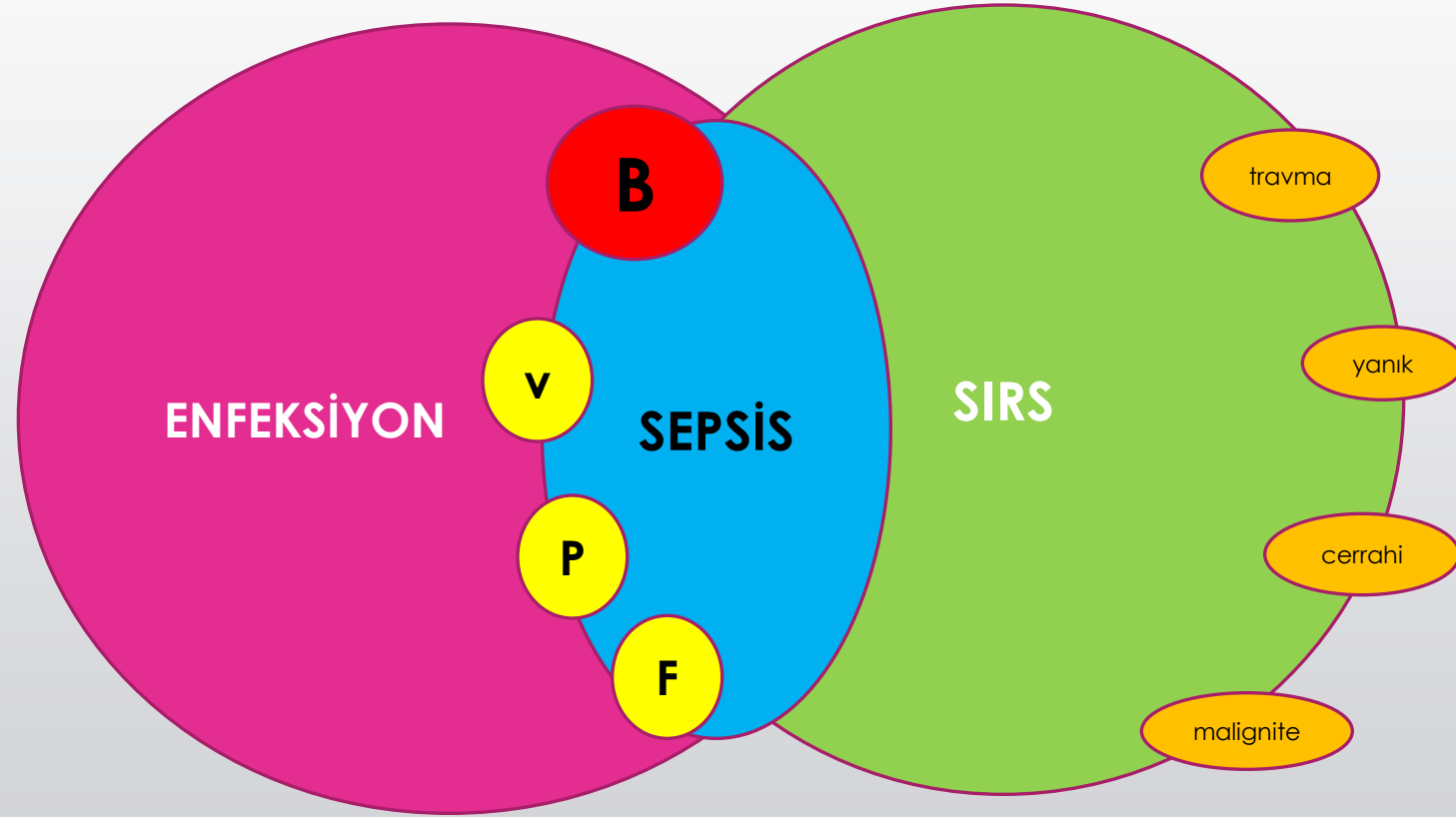
Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum Planı

- Bakteriyel enfeksiyon /Sepsis ilişkisi ?
- Bakteriyel enfeksiyon patogenezi ?
- Biyobelirteç ?
 - Bakteriyel enfeksiyon/Sepsiste Neden biyobelirteç?
 - Mevcut biyobelirteçlerde sorun ?
 - Yeni biyobelirteçler neden gerekli?
- Potansiyel tanısal biyobelirteçler?
 - Biyobelirteçler ve literatürden örnekler
- Sonuç

Bakteriyel enfeksiyon/ Sepsis ilişkisi





ALTIN SAATLER

ERKEN ve DOĞRU TANI

Biyobelirteç ???



- Normal durumda çok az bulunan veya hiç bulunmayan
- Hastalık durumunda ortaya çıkan ve/veya artan
- Kanda veya diğer vücut sıvılarında bulunan
- Genellikle protein yapısındaki yapılar

Bakteriyel Enfeksiyonlarda Neden Biyobelirteç?

- Enfeksiyonların tanısında “altın standart” problemi
- SIRS-Sepsis gelişme riskini tahmin etmek zor

- Antibiyotiklerin % 70’i viral solunum yolu enfeksiyonları için

- Antibiyotiklerin yanlış veya gereğinden fazla kullanılması
 - Yan etkiler
 - İlaç direnci
 - Maliyet



Antibiyotiklerin erken ve yeterli süre kullanılması (sepsis, ASYE vb)

- Mortalite
- Maliyet



Mevcut Biyobelirteçlerdeki Sorun ?

- Görece geç sonuç
- Spesifitesi düşük
- Klinik karar zor
- Kortikosteroid ve immunsupresif tedavilerle etkileşim

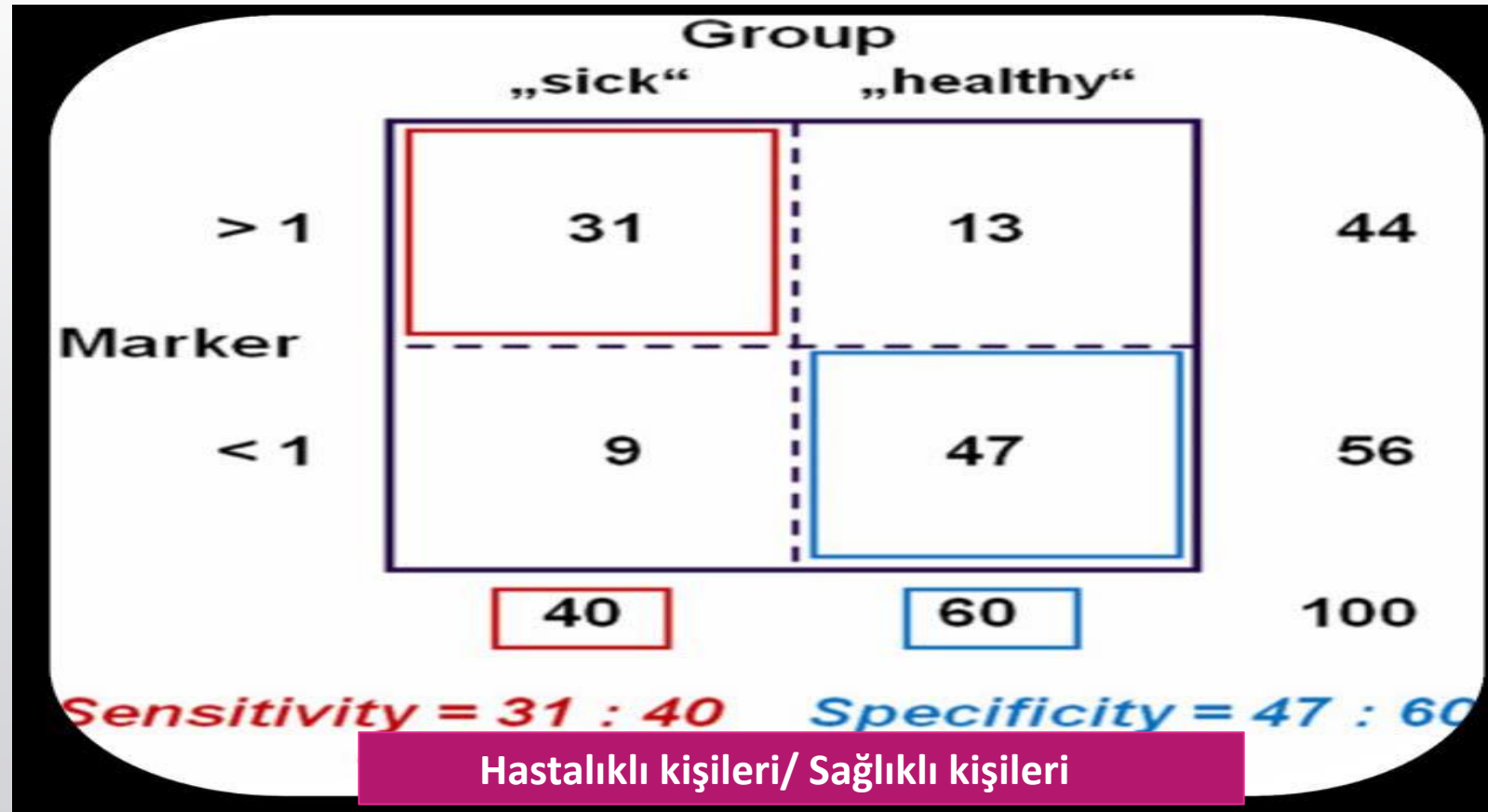
Yeni Biyobelirteçler Neden Gerekli ?

- ▶ Erken ve etyolojiye yönelik tanı
- ▶ Erken, doğru ve yeterli süre tedavi kararı
- ▶ Enfeksiyon şiddetinin tayini
- ▶ Tedavi yanıtının değerlendirilmesi
- ▶ Mortalite riskinin tahmini

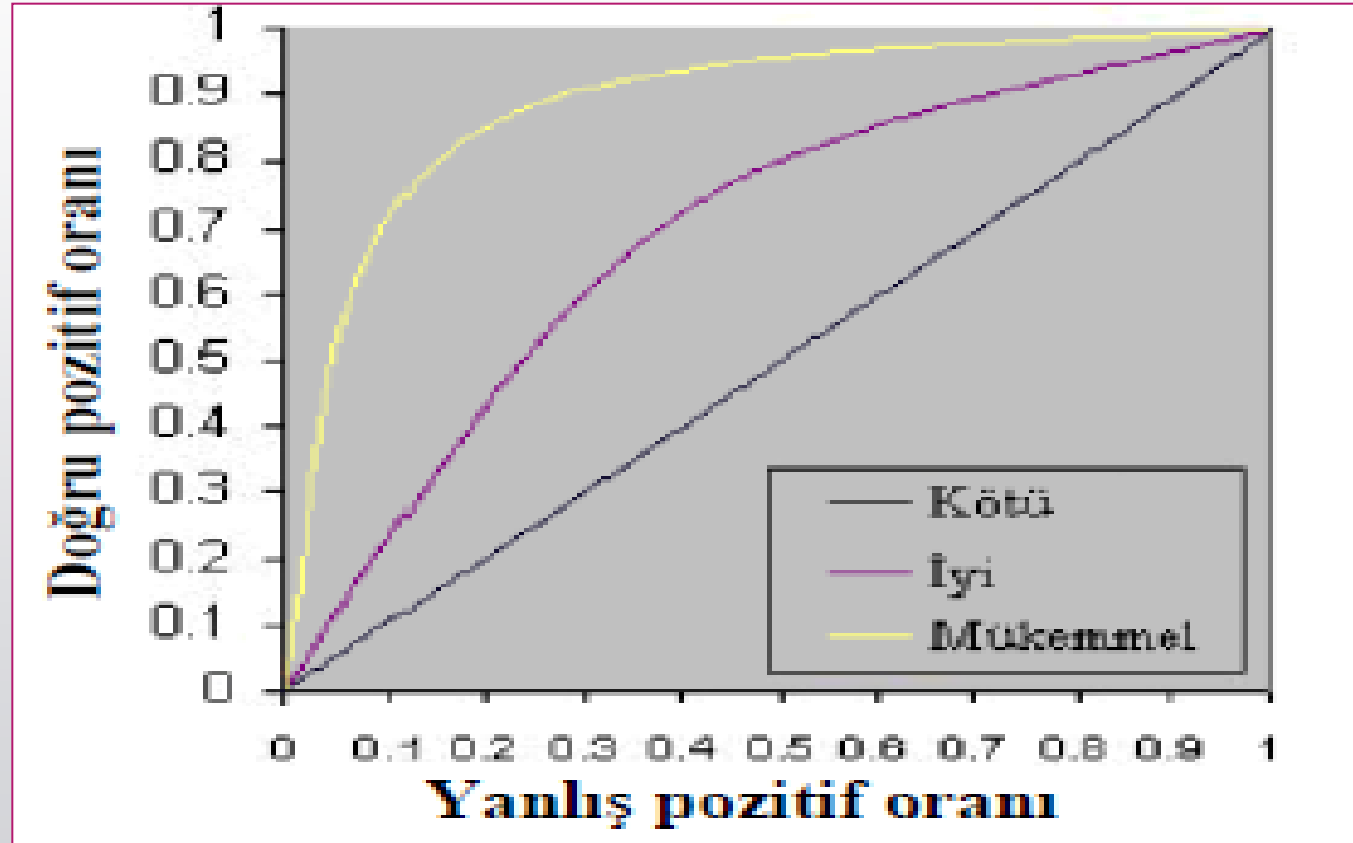
İdeal Biyobelirteç Nasıl olmalı?

- Duyarlılık ve NTD $\approx$ % 100
- Özgüllük ve PTD > % 85
- Erken evrede belirleyici
- Patojeni ayırt edici (bakteriyel –viral)
- Antibiyotik tedavisinin düzenleyen
- Tedaviye yanıtı değerlendiren
- Prognozu öngören

Duyarlılık / Özgüllük ???



ROC Curve analizi/ ROC-AUC ???



Potansiyel Tanısal Biyobelirteçler ???

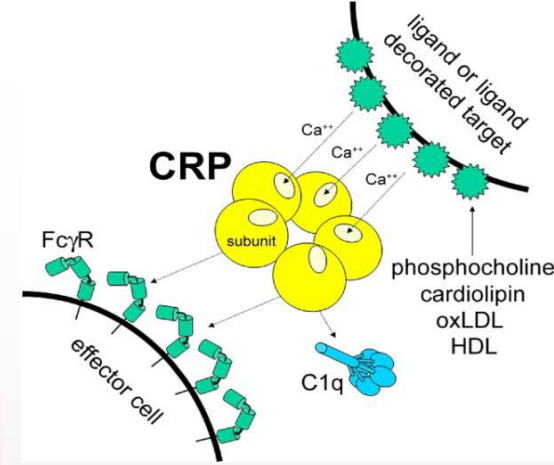
- Akut faz proteinleri
- Sitokinler/kemokinler
- Vazodilatatör biyobelirteçler
- Organ disfonksiyonu ile ilgili biyobelirteçler
- Vasküler hasar ile ilgili biyobelirteçler
- Hücre yüzey biyobelirteçleri
- Reseptör biyobelirteçler
- Diğer (laktat) biyobelirteçler

Akut faz proteinleri

- Serum amiloid A
- Seruloplazmin
- C-reaktif protein (CRP)
- Ferritin
- α 1-asit glikoprotein
- Hepsidin
- Prokalsitonin (PCT)
- Lipolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)
- Pentraksin-3

CRP- C reaktif Protein

- Hem pro hem antiinflamatuvar etki
- Sensitivitesi yüksek (%68-92)
- Spesifitesi düşük (%40-67)
- Bakteri polisakkaridini bağlar
 - Opsonizasyon
 - Fagositoz
- Viral enfeksiyonda düşük
- Enfeksiyon sonrası 4.saatte salınmaya başlıyor
- 36-50.saatte pik yapıyor
- Normal değerler
 - 0.3-1.7 mg/l





CRP ↑

- Travma
- Cerrahi
- Yanık
- Doku nekrozu
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Otoimmün hastalıklar
- Maligniteler
- Ağır egzersiz
- Güneş çarpması

CRP- Bakteriyel infeksiyonlarda spesifite ve sensitivite

- Eşik değer 50 mg/l
- Sensitivite %98.5
- Spesifite %75

- Eşik değer 79 mg/l
- Sensitivite %71.8
- Spesifite %66.6

Table 2 C-reactive protein cut-offs of different infectious situations, sensitivity and specificity

	<i>n</i>	CRP (mg/l)	Sensitivity	Specificity	Reference
Aspiration pneumonia	66	75	87	76	[54]
Infected pancreatitis	66	225	68	70	[43]
Infections post-cardiac surgery	97	50	84	40	[39]
Sepsis	66	40	100	85.4	[53]
Sepsis	23	50	98.5	75	[30]
Sepsis	190	79	71.8	66.6	[31]
Sepsis	101	100	71	78	[66]
Sepsis	101	100	74	74	[32]
Septic shock	60	100	93	40	[68]

Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker ?

Silvestre et al. BMC Anesthesiology 2010; 10: 17

- ❖ Prospektif-kohort
- ❖ 14 aylık
- ❖ YBÜ'ye yatan toplam 262 hasta
- ❖ %40 mortalite (106 ex)
- ❖ 156 yaşayan hastada
 - ❖ YBÜ sonrası mortalite %18.6

YBÜ sonrası mortaliteyi göstermede iyi bir gösterge değil

	Survivors (n = 127)	Nonsurvivors (n = 29)	p values
Age yrs	54 ± 18	62 ± 12	p = NS
Gender			p = NS
APACHE II	13.7 ± 4.9	20.3 ± 10.0	p < 0.001
SAPS II	26.2 ± 8.8	41.3 ± 17.2	p < 0.001
TISS-28	24.1 ± 3.6	29.1 ± 7.1	p < 0.001
SOFA	3.0 ± 1.7	5.7 ± 4.7	p < 0.001
CRP (mg/dL)	8.4 ± 8.2	10.3 ± 9.6	p = NS

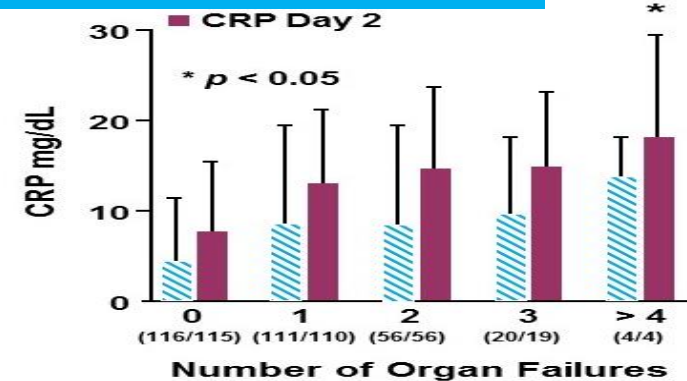
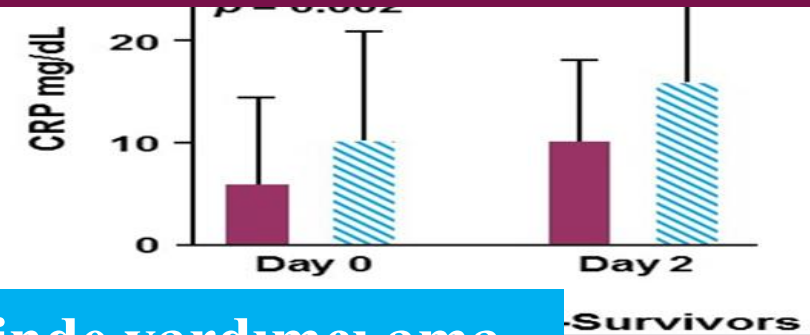
CRP levels correlate with mortality and organ failure in sepsis

Lobo SM Eet al. Chest 2003;123:2043-9

YBÜ'lerdeki hastalarda yüksek CRP ölçümleri organ yetmezlik riski ve mortalite oranını tahmin etmede yardımcı

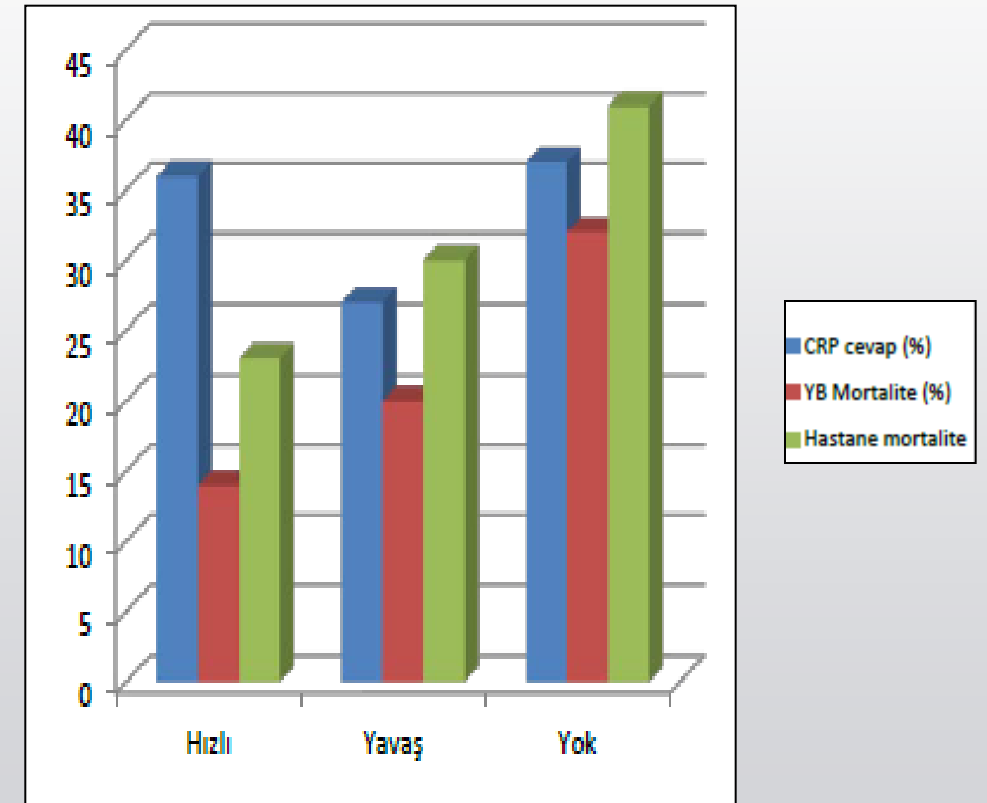
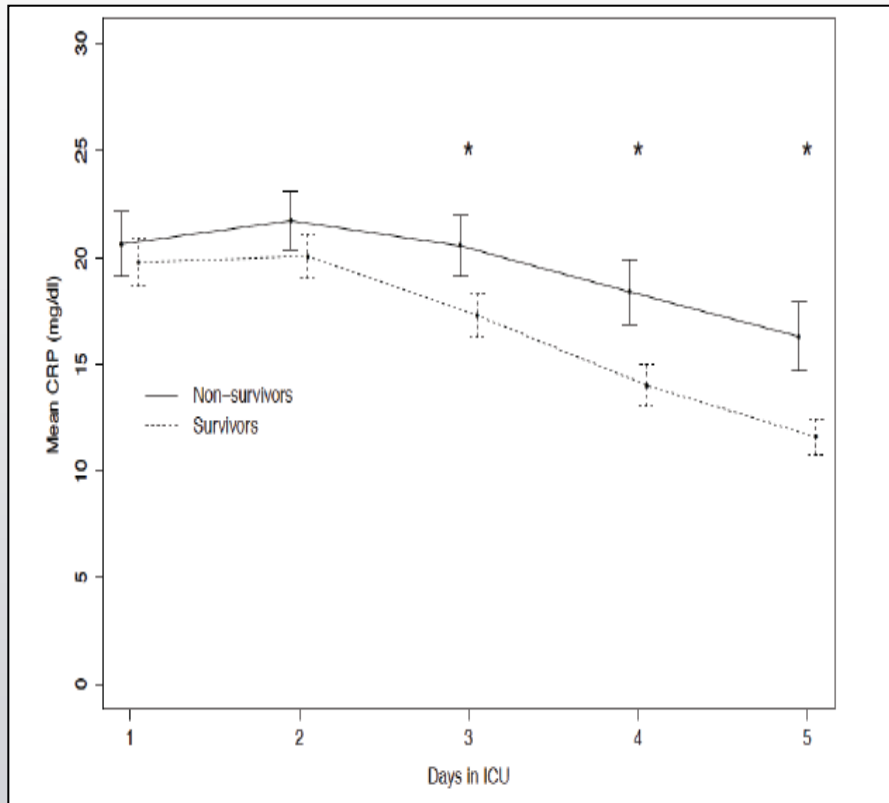
- ❖ YBÜ'ye girişte CRP
- ❖ 10 mg/dl: Mortalite oranı %36
- ❖ <1 mg/dl :olanlarda %21
($p < 0.001$)
- ❖ 2. gün mortalite oranı %15.4 iken, artan hastalarda %60.9

Erken sepsiste risk tahmininde yardımcı ama PCT ve sTREM 1 kadar etkili değil



C-reactive protein, an early marker of community acquired sepsis resolution: a multicenter prospective observational study

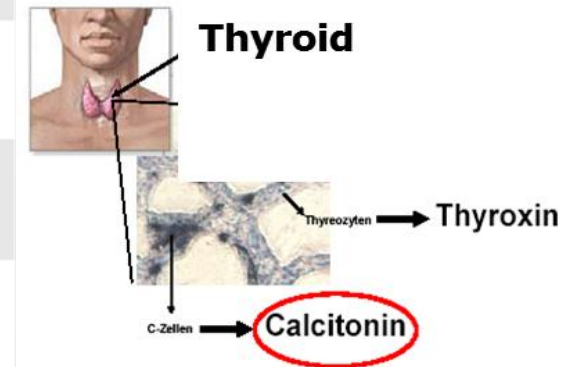
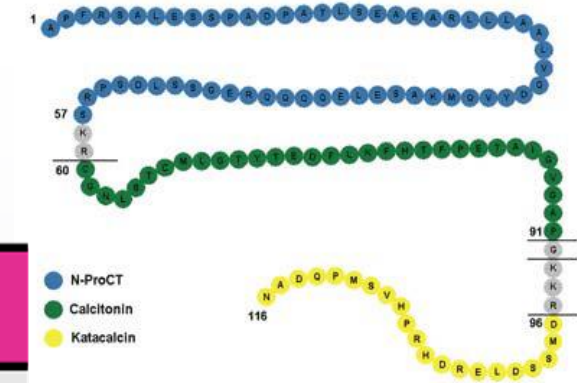
Povoe et al. Critical Care 2011: R 169



Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tekrarlayan CRP ölçümleri değerli

Prokalsitonin (PCT)

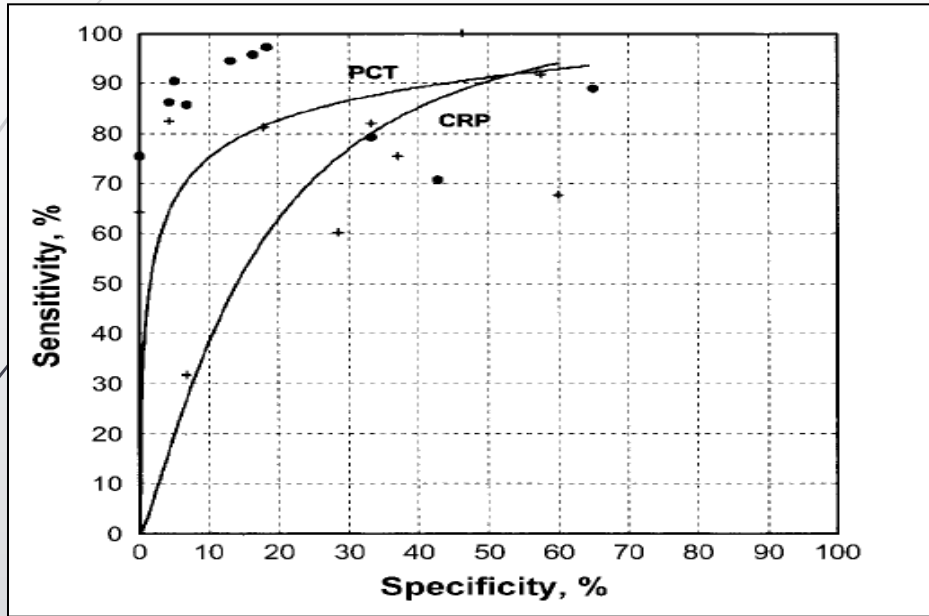
PCT Reference Range	
Normal subjects	< 0.5 pg/ml
Chronic inflammatory processes and autoimmune diseases	< 0.5 pg/ml
Viral infections	< 0.5 pg/ml
Mild to moderate localized bacterial infections	< 0.5 pg/ml
SIRS, multiple trauma, burns	0.5 – 2 pg/ml
Severe bacterial infections, sepsis, multiple organ failure	> 2 pg/ml (often 10 – 100 pg/ml)



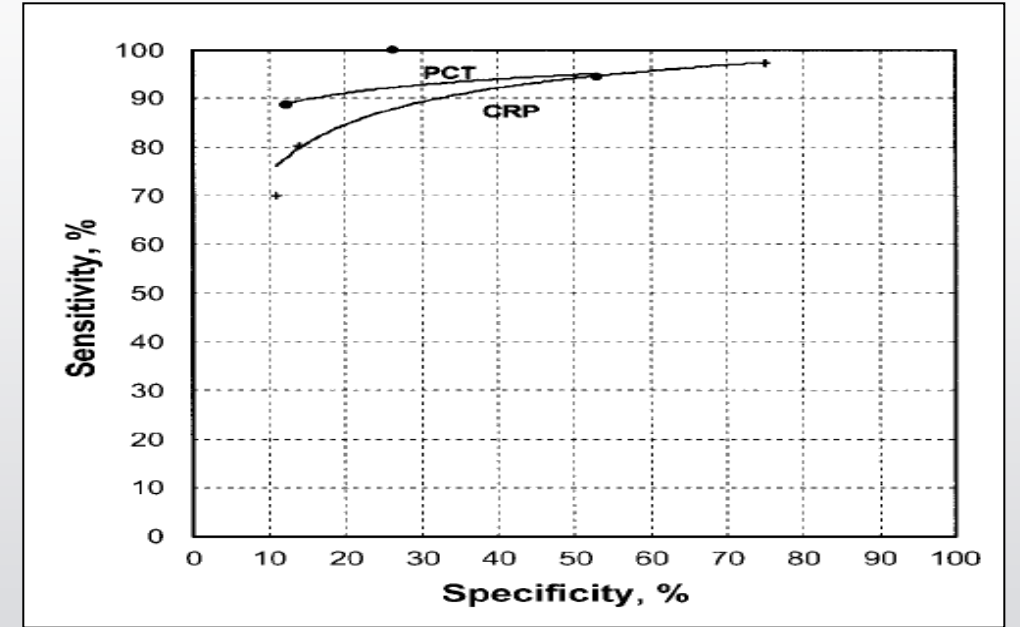
ACCP/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Crit Care Med. 1992;20:864-74
 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:396-402.
 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Lancet. 2004;363:600-7.

Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A systematic Review and Meta-analysis

Clin Inf Dis 2004; 39: 206-17



Bakteriyel / non-infeksiyöz



Bakteriyel / viral

Bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ve diğer enfeksiyon dışı nedenlerden ayırt edilmesinde, **PCT'nin genel doğruluk oranı CRP'den yüksektir (spesifite %81-%67)**

Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP-Results from the German competence network CAPNETZ

Respiratory Research 2009, 10:65

► 1337 TKP olgusu

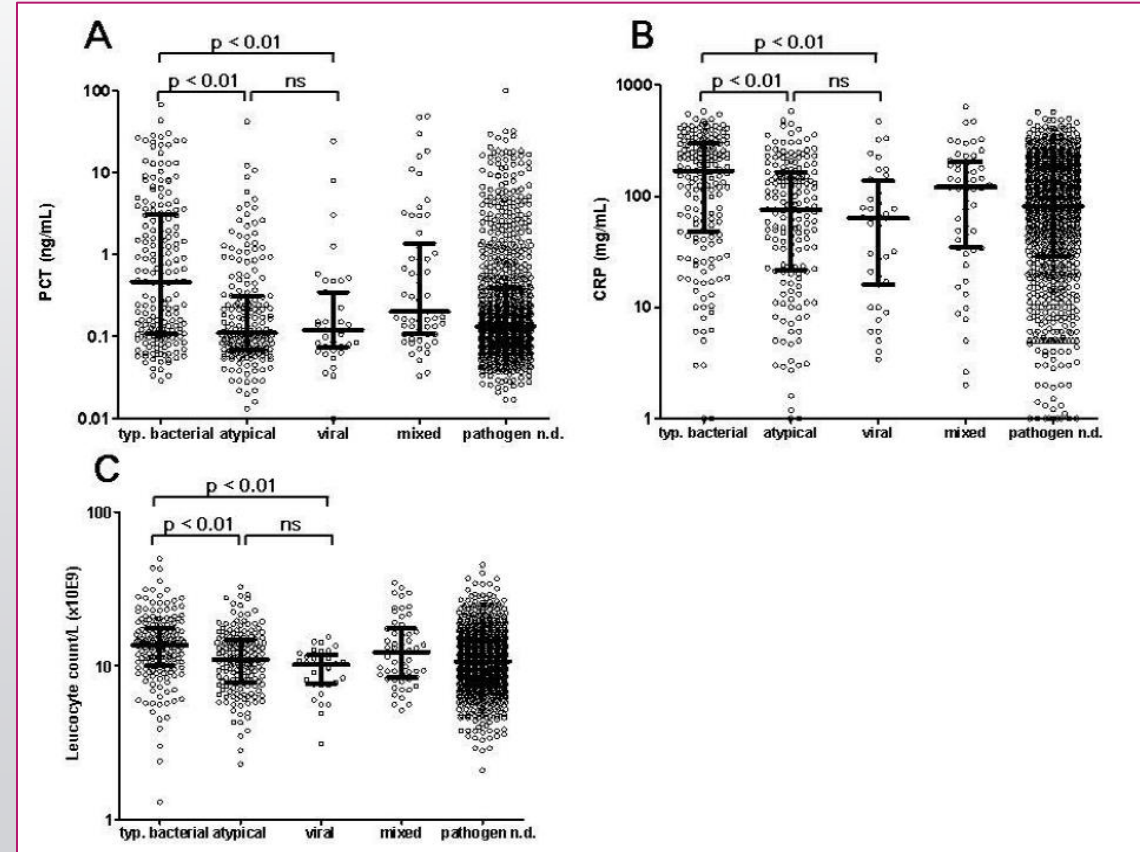
► PCT, CRP, Lökosit sayısı

- Artışı ve zirveye ulaşması (6-8 saat) CRP'den öncedir

- Tedaviye yanıt durumunda normale dönüşü de CRP'den hızlıdır

PCT, ağır TKP ve diğerlerine oranla yüksek (CURB-65>1 olanlarda)

► AUC: 0.69 ($p<0.001$)



Procalsitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trail (PASS GROUP)

Crit Care Med 2011; 19(9):2048-58

- Danimarka, 9 YBÜ, 1200 hasta
- 2 grup
- 1) Enfeksiyon takibinde klavuz önerileri / PCT değerleri bilinmiyor

- PCT için sınır değer 1 ng/ml alındığında duyarlılık %59
- Mortaliteyi azaltmıyor
- YBÜ'de kalış süresini azaltmıyor

Sadece PCT değerleri ile deeskalasyon veya antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi önerilmiyor

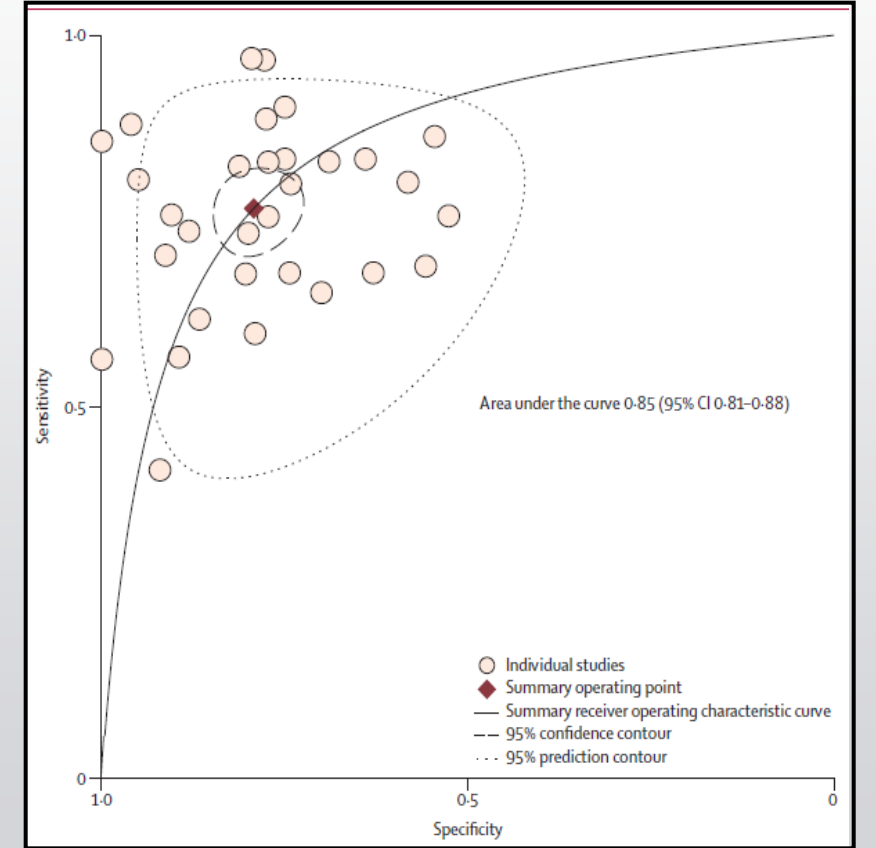
- Antimikrobiyal tedavi genişletilmesi
- Tanısal testlerin genişletilmesi

değil
Klinik değerlendirmeyi temel alan standart yaklaşımlar gerekli

Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis

Lancet Infect Dis 2013;13: 426–35

- 3247 çalışma, heterojen çalışma grupları
- Farklı cut off değerlerinde farklı spesifite ve sensitivite
- Sensitivite %77
- Spesifite %79
- ROC-AUC: 0.85
- Kritik hastalarda erken sepsis tanısında kullanışlı
- Tek başına yeterli değil



Guidelines for starting of antibiotics*

- ▶ Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda
 - ▶ Antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra geçen 24 saat içinde PCT düzeyinde %30'dan fazla düşme olması
 - ▶ Uygun antibiyotiğin başlanmış olduğunu ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu gösterir.

Guidelines for continuing or stopping of antibiotics

- ▶ PCT değerinde tekrar yükselme olması
 - ▶ Antibiyotik değişikliğine gidilmesini gerektirir

▶ Sonuç

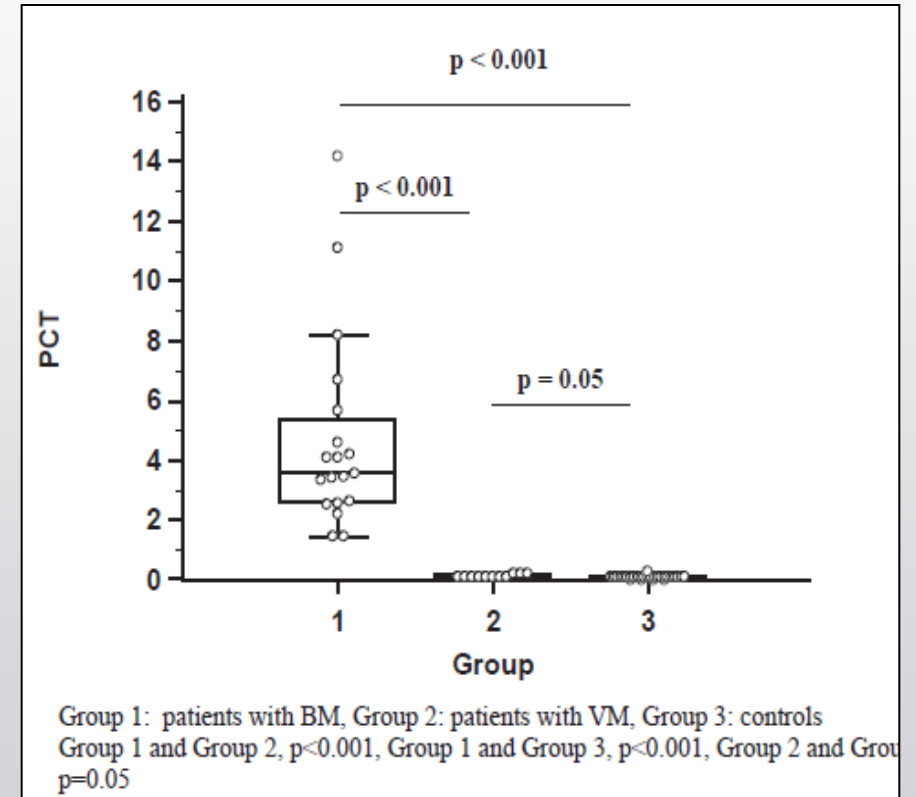
- ▶ 28 ve 60 günlük mortalitede belirgin fark yok (%21.2;%20.4 / %30; %26.1)
- ▶ Fakat antibiyotik kullanım süresini belirgin azaltmış (2.7 kat, $p < 0.0001$)

Can procalsitonin in Cerebrospinal Fluid be a Diagnostic Tool for Meningitis?

J Clin Lab Anal 2014

- Toplam 58 hasta
 - Bakteri el menenjit: 19
 - Viral menenjit: 11
 - Kontrol: 28
- BOS-PCT ve CRP bakılmış

Bakteriyel menenjitlerin erken tanısında BOS-PCT değerli



Procalsitonin in bacterial infections- hype, hope, more or less?

Swiss Med Wkly 2005; 135: 451-460

Dezavantajları

- Masif hücre ölümüyle karakterize non-septik SIRS durumlarında da (travma/cerrahi sonrası) artabilir
- Lokal enfeksiyon/kolleksiyon ya da fungal enfeksiyonlarda kullanışlı değil
- CRP' den daha az ulaşılabilir
- Enfeksiyon kaynağı hakkında bilgi vermez
- Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda yükselmez
- Pankreatit ve intra-abdominal enfeksiyonlarda rolü belirsiz
- Farklı çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılır

Lipopolisakkarit Binding Protein (LBP)

- Febril nötropenili hastalarda 46.3 mg/L cut off değeri ile %100 sensitivite ve spesifisiteye sahiptir.
- Ancak, LBP yavas bir indüksiyon ve hızlı eliminasyona sahip olduğundan enflamasyonun siddeti iyi belirlenemeyebilir
- Düzeyi antibiyotiklerden etkilenir
- Kullanımı sınırlı
- Diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımı PPD'ni artırabilir

Jerala R. Int J Med Microbiol 2007; 297: 353-63

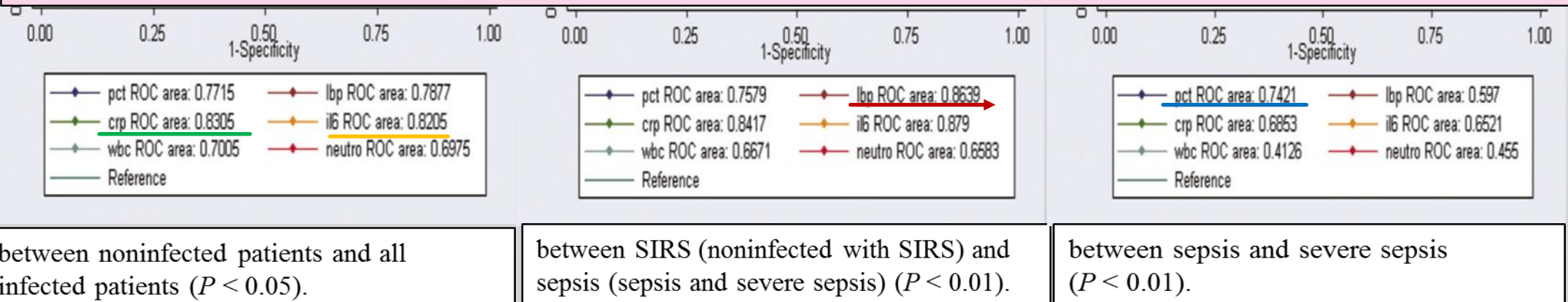
Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC. Blood 2001; 98: 3800-8

Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, et al. J Infect Dis 1999; 180: 1584-9

Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study

Critical Care 2006, 10: R53

- ▶ LBP- infeksiyöz ve noninfeksiyöz SIRS ayırımında değerli bir marker (PCT'den üstün)
- ▶ Sepsis ve ağır sepsisin ayırımında PCT diğer biyomarkernlara göre daha değerli



Pentraksin-3

- Yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye benzer

- CRP gibi pentraksin ailesinin üyesi

- VIP'de plazma pentraksin-3 düzeyinin CRP'den daha hızlı yükseldiği ve inflamasyonun erken bir belirteci olduğu gösterilmiş.

Lin Q, Fu F, Shen L, et al. Heart Lung 2013; 42: 139-45

- Sepsisin erken tanısında değerli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut

- Sınırlı sayıda çalışma

Sitokinler ve Kemokinler

- Proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler infeksiyonun ağırlığını belirlemede yardımcı
- İlk 48 saatte interlökin düzeylerinin yüksek seyretmesi ile prognozun kötü ve mortalite oranlarının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcut
- Özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-8 prognoz ve mortalite tahmininde yardımcı
- Ancak hiçbirisi tek başına anlamlı değil; kombine kullanım gerekli
 - Diğer biyobelirteçlerle
 - Klinik skorlamalarla

Interlökin-6 (IL-6)

- İnflamatuvar yanıtı düzenleyici proinflamatuvar sitokinlerdendir
- Enfeksiyona veya travmaya yanıt olarak T lenfosit ve makrofajlardan salınır
- Makrofajları uyararak CRP üretimini artırıcı rol oynar
- Erken ve geç neonatal sepsisin başlangıç evrelerinde duyarlılık ve negatif tahmin değerleri yüksek
- Yarı ömrü kısadır, başarılı bir tedaviyi takiben kan düzeyleri 24 saatte ölçülemeyecek düzeylere geriler
- Tedavi izleminde yararlı, ancak örnekleme zamanı kısıtlı, geç evrede duyarlılığı azalıyor

Interlökin-8 (IL-8)

- Kemokinler ailesindendir
- Nötrofil kemoatraksiyonu
- Enfeksiyonu izleyen 1-3 saat içinde hızla artar ve yarı ömrü 4 saatten azdır
- Erken evrede yararlıdır
- Deterjanla muamele edilmiş tam kan örneğinde çalışılması sensitivite ve spesifitesini artırır

Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis Study

Arch Intern Med 2007; 167:1655-63

Table 2. Cytokine Concentrations at Presentation to the Emergency Department^a

	All	No Severe Sepsis on Day 1	Severe Sepsis During
Level	10.4	5.1	<.001
Elevated	55.1	34.5	<.001
TNF (n = 1424)			
Level	7.5	5.5	<.001
Elevated	45.9	34.3	.001

➡ TKP'lilerde plazma IL-6 ve IL-10 düzeyi mortalite riski yüksek olan olgularda olmayanlara göre 20 kat artmış (Hazard ratio, 20.5; 95% confidence interval, 10.8-39.0) ($p < 0.001$).

New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF)

Brain Research Bulletin 61 (2003) 287–297

Evaluation of statistical tests with 5 new and 11 old markers in CSF and serum to discriminate acute bacterial meningitis patients (BM; $n = 40$) from acute aseptic (viral) meningitis patients (AM; $n = 46$)

Markers	Area under ROC curve	Discrimination limit	Correctly classified* (%)	Sensitivity	Specificity
Tests with new markers					
CSF IL-6	0.988	2500 ng/l	93.1	0.930	0.931
CSF IL-1 β	0.966	8.0 ng/l	92.9	0.912	0.936
CSF LBP	0.933	60.0 μ g/ml	85.0	0.814	0.877
Serum IL-6	0.912	5.0 ng/l	85.7	0.905	0.821
CSF IL-8	0.914				0.914
Serum IL-6	0.828				0.828
CSF IL-1 β	0.914				0.914
Serum IL-1 β	0.828				0.828
Serum IL-8	0.785				
Serum IL-1 β	0.707				
Tests with old classical markers					
CSF lactic acid	1.000	3.50 mmol/l	100.0	1.000	0.996
CSF granulocytes	0.978	150 M/l	92.1	0.930	0.914
Qalbumin $\times 10^{-3}$	0.921	25.0	87.6	0.829	0.907
CSF protein	0.919	1.30 g/l	85.2	0.837	0.862
CSF leukocytes	0.899	450 M/l	81.2	0.721	0.879
CSF albumin	0.868	1100 mg/l	81.1	0.611	0.944
Qglucose	0.848	0.40	86.3	0.703	0.966
CSF monocytes	0.736				
IgG index	0.701				
CSF glucose	0.699				
CSF lymphocytes	0.553				

BOS'ta bakılan sitokinlerin bakteriyel menenjitin erken tanısında BOS laktat düzeyine üstünlüğü yok

HMGB-1 (High mobility group box 1 protein)

- Non-histon nükleoprotein
- Sistemik inflamasyonda nekroze olan hücreler ve inflamatuvar

Prospektif bir çalışma YBÜ’de yatan septik şoklu hastalarda 3. günde bakılan HMGB-1 düzeyinin > 4 ng/ml olması durumunda mortalitenin 5.5 kat arttığı bildirilmiş

Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. Intensive Care Med 2007; 33: 1347-53

çarpmaktadır. (TNF- α ve IL-1'e göre daha geç yükselir)

- Sepsise bağlı organ yetmezliğinin tanısında umut verici
- Literatür bilgileri sınırlı

Sunden CJ, Norby TA, Rouhiainen A, et al. Crit Care Med 2005; 33: 564-73

Hatada T, Wada H, Nobori T, et al. Thromb Haemost 2005; 94: 975-9

Vazodilatatör Biyobelirteçler

- Anjiopoetin
- Endoksan
- ELAM-1
- ICAM-1
- Adrenomedullin
- Copeptin
- Laminin
- Elastin

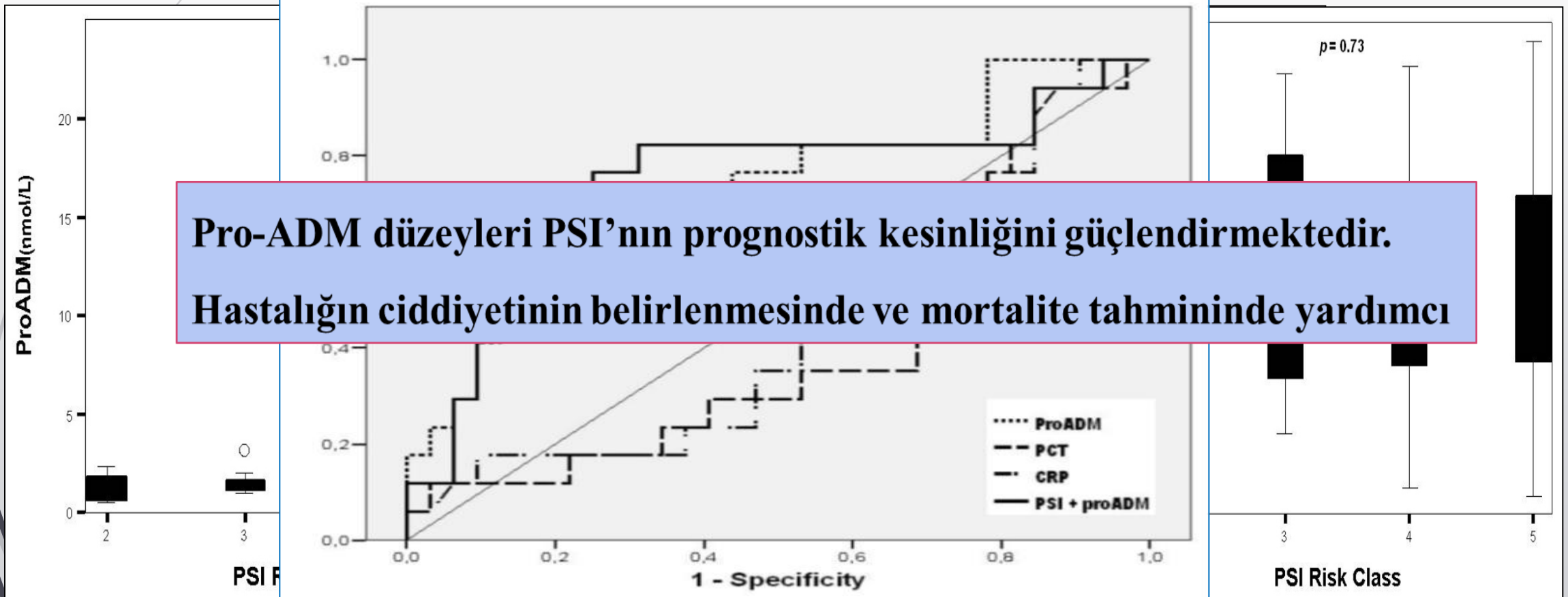
Adrenomedullin (ADM)

- ADM, PCT gibi CALC gen ailesinin üyesi
- Adrenal medulla, akciğer, SSS gibi pek çok dokudan sentez
- Potent vazodilatör
- Bakterisidal, kompleman aktivasyonu ve regülasyonu
- Normal plazma düzeyi 1-10 ng/mL
 - Sepsiste salınımı ↑

- ADM güvenilir ölçümü dolaşımdan çabuk temizlendiği için zor
 - Pro-ADM'nin belirgin stabil orta bölgesi (Mid regional=MR) daha stabil olduğundan ölçümü kolay
- MRPro-ADM, APACHE II ve PSI ile benzer kesinlikte mortalite tahmini

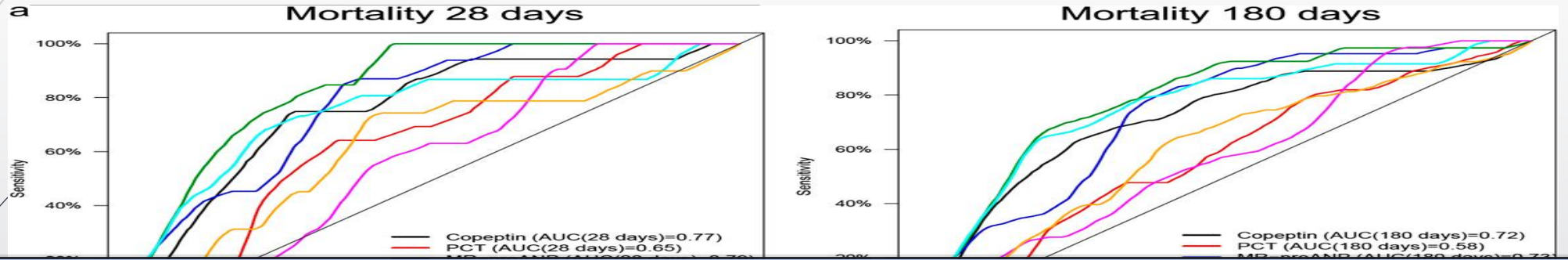
Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community acquired pneumonia

Swiss Med Wkly. 2012;142:w13542

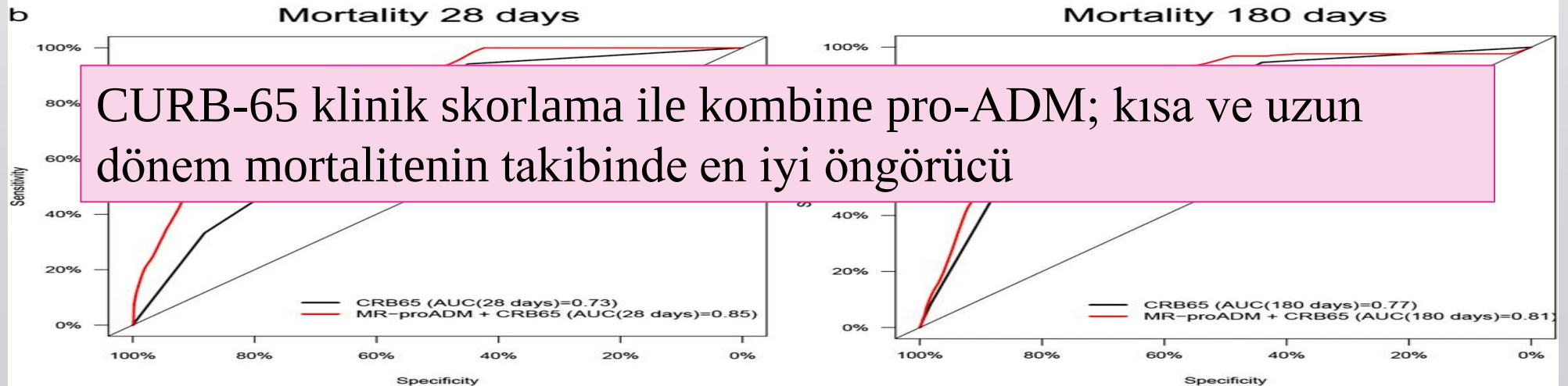


Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia Results from the German Competence Network, CAPNETZ

Am J Res Crit Care Med 2010; 182: 1426-34



Kısa ve uzun dönem mortalite tahmininde en iyi BİYOBELİRTEÇ Pro-ADM



CURB-65 klinik skora ile kombine pro-ADM; kısa ve uzun dönem mortalitenin takibinde en iyi öngörücü

Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis

Clin Chem Lab Med 2013; 51(5): 1059–1067

➤ 200 sepsis, kontrol: 90 SIRS/ 30 sağlıklı

- Sepsisin SIRS'dan ayırımında Pro-ADM daha değerli
- PCT ile kombine Pro-ADM sepsisin erken tanısında çok iyi

➤ PCT: 0.921
➤ ADM: 0.977
➤ PCT+ADM: 0.998

} p<0.0002

Patients	n	PCT	MR-proADM	MR-proADM+PCT
Gram-negative non fermenters	12	0.887	0.921	0.988
Gram-positive sepsis	57	0.725	0.803	0.957
<i>S. aureus</i> sepsis	23	0.543	0.577	0.895
CoNS sepsis	23	0.604	0.757	0.960
Yeast sepsis	14	0.665	0.928	0.995
Polymicrobial sepsis	35	0.885	0.942	0.997

Copeptin (Pro vazopressin)

- AVP (arginin vazopressin) reseptörünün bir parçası
- AVP ile birlikte sentezlenir ve AVP düzeylerini yansıtır
- Özellikle TKP olgularında ölçülmüş; PSI ve CURB-65 ile birlikte kullanımı durumunda pnömoni risk değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak gösterilmiş

Organ Disfonksiyonu Biyobelirteçleri

- Natriüretik peptidler (ANP/BNP)
- Troponin
- Surfaktan protein
- Glial fibriler asidik protein
- Endotelin-1
- α -glutasyon
- Pankreatit ilişkili protein-1
- Karbomil fosfat sentaz (CPS)-1

Natriüretik Peptidler- Atrial Natriüretik Peptid (ANP)/ Brain Natriüretik Peptid (BNP)

- Pro-ANP ‘nin özellikle TKP ve VIP’lerde belirgin yüksekliği ağırlık skorlamasında kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.
- Pnömonilerde artan BNP düzeyi kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olarak mortalite oranlarını etkilemektedir
- Pnömonilerde natriüretik peptitlerin noninvaziv olarak kardiyopulmoner ağırlığı değerlendirmedeki önemleri giderek artmaktadır ve ileri çalışmalara gereksinim duymaktadır

Chang CL, Mills GD, Karalus NC, et al. PLoS One 2013; 8: e62612

Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Eur J Heart Fail 2004; 6:261-8

Mueller B, Süess E, Shuetz P, et al. J Intern Med 2006; 260: 568-76

Seligman R, Papassatoru J, Morgenthaler NG, et al. Intensive Care Med 2008; 34: 2084-91

Endotelin-1(ET-1)

- Endotel hücrelerden salınır
- En güçlü vazokonstriktör
- Endotoksemilerde kalp ve akciğerlerden öncül proteini prepro-endotelin salınır
- Sistemik infeksiyonlarda plazma düzeyi artar
- Hayvan deneylerinde selektif ET-1 reseptör antagonistinin septik şok tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiş.
- TKP olgularında CRP ve WBC'ye kıyasla NPD'i yüksek
- Pro-ADM gibi kısa dönem mortalite takibinde değerli
- Sınırlı çalışma

Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia.

Intensive Care Med 2011;37:970-80

- Prospektif kohort
- 925 hasta TKP
- 0,3,5,ve 7. gün
 - Pro-ET-1
 - PCT
 - Copeptin
 - Pro-ADM
- 0. ve 3. günlerdeki yükseklik mortalite ve YBÜ yatışının tahmininde değerli

Table 6 Comparison of proET1 with other prognostic biomarkers

	AUC (95% CI)	p*
Mortality prediction		
Day 1 marker levels		
ProET1 (pmol/l)	0.75 (95% CI 0.68–0.83)	
Procalcitonin (µg/l)	0.60 (95% CI 0.52–0.67)	<0.001
ProANP (pmol/l)	0.79 (95% CI 0.73–0.85)	0.32
Copeptin (pmol/l)	0.74 (95% CI 0.66–0.81)	0.61
ProADM (nmol/l)	0.76 (95% CI 0.68–0.83)	0.89
Day 3 marker levels		
ProET1 (pmol/l)	0.78 (95% CI 0.69–0.87)	
Procalcitonin (µg/l)	0.65 (95% CI 0.55–0.74)	0.03
ProANP (pmol/l)	0.76 (95% CI 0.69–0.84)	0.67
Copeptin (pmol/l)	0.86 (95% CI 0.8–0.92)	0.03
ProADM (nmol/l)	0.84 (95% CI 0.77–0.91)	0.02
ICU admission prediction		
Day 1 marker levels		
ProET1 (pmol/l)	0.74 (95% CI 0.68–0.79)	
Procalcitonin (µg/l)	0.69 (95% CI 0.64–0.75)	0.15
ProANP (pmol/l)	0.62 (95% CI 0.56–0.68)	<0.001
Copeptin (pmol/l)	0.69 (95% CI 0.63–0.75)	<0.05
ProADM (nmol/l)	0.72 (95% CI 0.65–0.78)	0.11
Day 3 marker levels		
ProET1 (pmol/l)	0.83 (95% CI 0.66–0.99)	
Procalcitonin (µg/l)	0.76 (95% CI 0.59–0.93)	0.49
ProANP (pmol/l)	0.73 (95% CI 0.59–0.86)	<0.001
Copeptin (pmol/l)	0.84 (95% CI 0.73–0.95)	0.86
ProADM (nmol/l)	0.82 (95% CI 0.65–0.99)	0.91

Vasküler Endotelyal Hasar ile İlgili Biyobelirteçler

- L-selektin
- P-selektin
- VEGF
- Neopterin
- VCAM-1
- Endoksan
- Angiopoietin (Ang 1-2)

Neopterin

- Neopterin salınımının, sepsiste organ disfonksiyonuna neden olan mekanizmalardan biri olan hücrel apoptozu tetiklediği ve doku hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.
- Gram negatif sepsis, septik şokta ve septik ARDS'de serum düzeyi progresif artış gösterir
- Normal serum değeri 10 nmol/l't'i geçmez

Mitaka C. Clin Chim Acta 2005 ;351(1-2):17-29.

Kozłowska-Murawska J, Obuchowicz AK. Wiad Lek. 2008;61(10-12):269-72

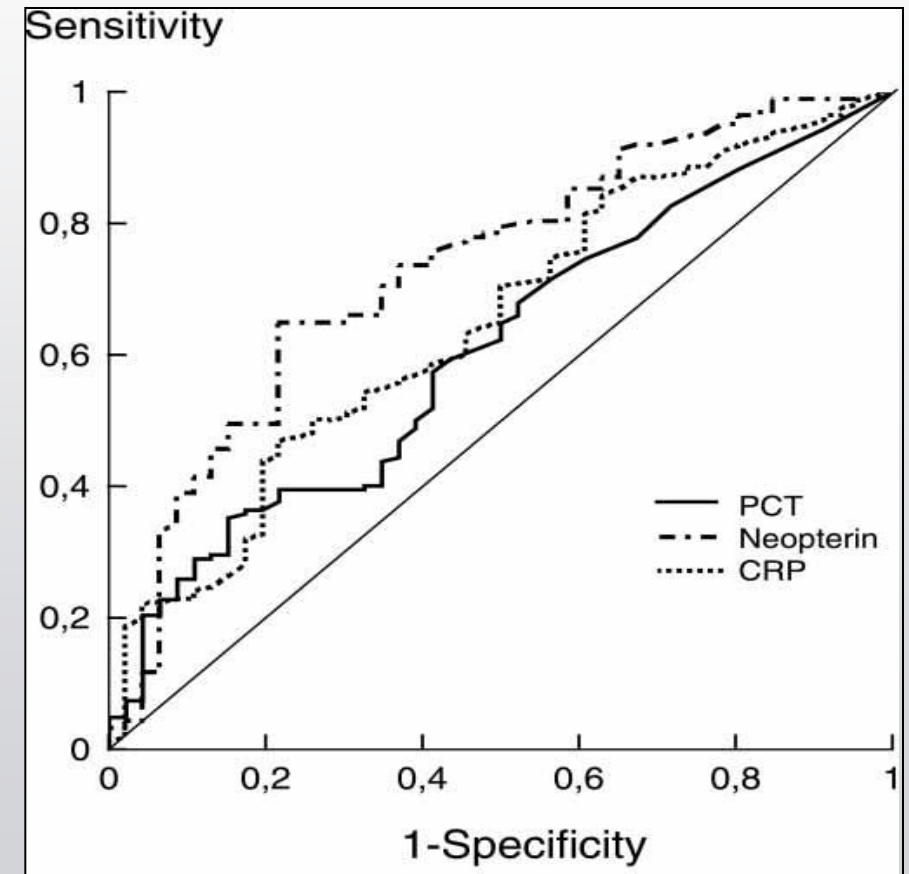
Ukonen E, Ilkka L, et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2003 ;47(2):237.

Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients

Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47(2): 237.

- Prospektif kohort, YBÜ
- 208 hasta (162'si enfekte)
- PCT, CRP ve Neopterin 1. ve 2. gün ölçümleri
- Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz SIRS ayırımında birbirlerine üstünlükleri yok
 - ROC AUC:
 - Neopterin: 0.73
 - PCT: 0.61
 - CRP: 0.65

($p > 0.05$)



Hücre Yüzey Biyobelirteçleri

- CD 1b
- CD 10
- CD14
 - s-CD14-ST= Presepsin
- CD 18
- CD 64
- CD 25
- CD 73

- Sınırlı çalışma
- Pahalı, geç sonuç (flowsitometri)
- Kombine kullanım değerli

Pierrakos and Vincent Critical Care 2010, 14:R15

Endo S, Suzuki Y, Tgahashi G, et al. J Infect Chemother 2005;11 : 234-8

Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. J Infect Chemother 2014; 20: 30-4

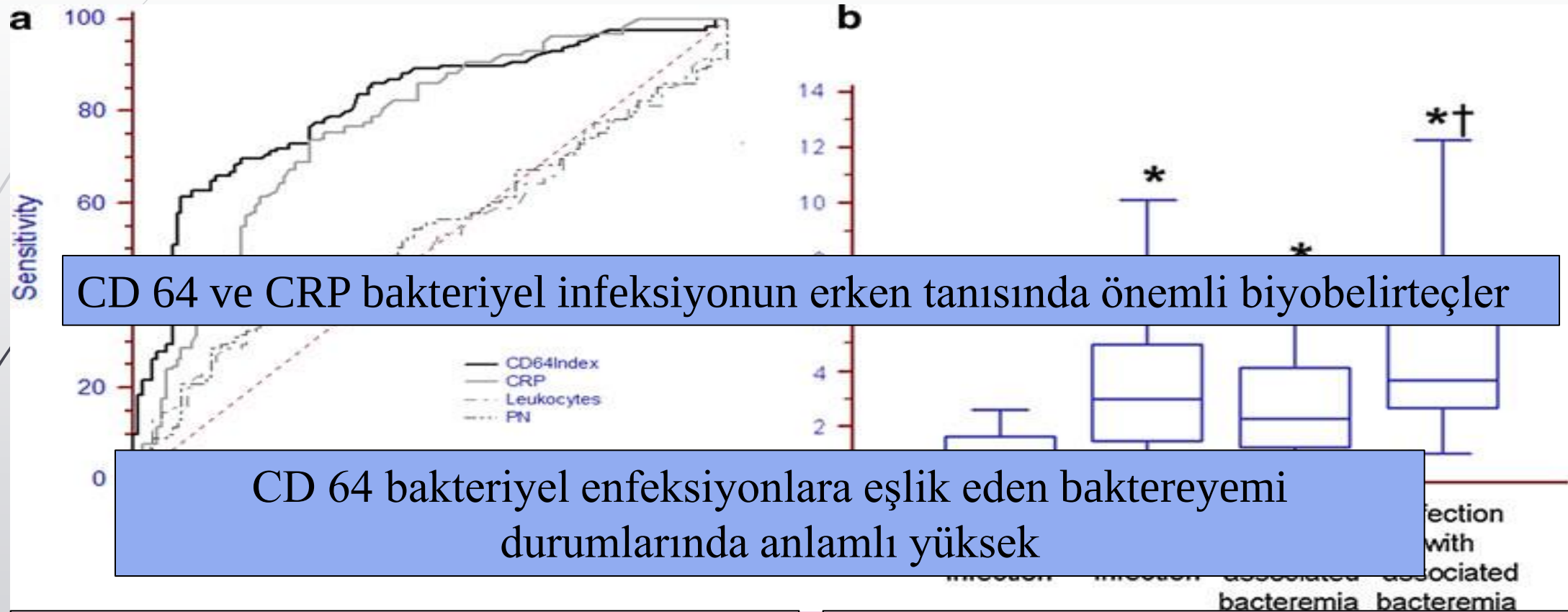
Ferat-Osorio E, Esquivirel CN, Wong BI, et al. J Surg Res 2008 ; 150: 110-7

CD 64

- Glikoprotein yapıda
- Bakteriyel infeksiyonlarda erken fazda ↑
- Sepsisin erken tanısında yararlı
- Sensitivite ve spesifitesi değişken
- PMN CD64 ile CRP ve PCT gibi akut faz reaktanları arasında orta derecede korelasyon tespit edilmiş.
- Flowsitometri ile ölçüm

The sensitivity of neutrophil CD64 expressions a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients

Intensive Care Med (2012) 38:445–452



CD 64 ve CRP bakteriyel infeksiyonun erken tanısında önemli biyobelirteçler

CD 64 bakteriyel enfeksiyonlara eşlik eden bakteremiyi durumlarında anlamlı yüksek

ROC curves for cut off values of leukocytes, neutrophils (PN), CRP, and CD64 index in differentiating between the presence and absence of bacterial infection

boxplots for CD64 index at admission in patients with or without bacterial infection and with or without associated bacteremia

Presepsin (s CD 14 subtype)

- Glikoprotein yapıda
- Makrofaj ve monositlerin yüzeyiden salınır
- LPS-LBP kompleksinin reseptörüdür.
- Bakteri varlığında TCR-4'ü aktive ederek proinflamatuvar kaskadı başlatır
- Sepsisin erken tanısında kullanılabilecek umut verici yeni bir belirteç

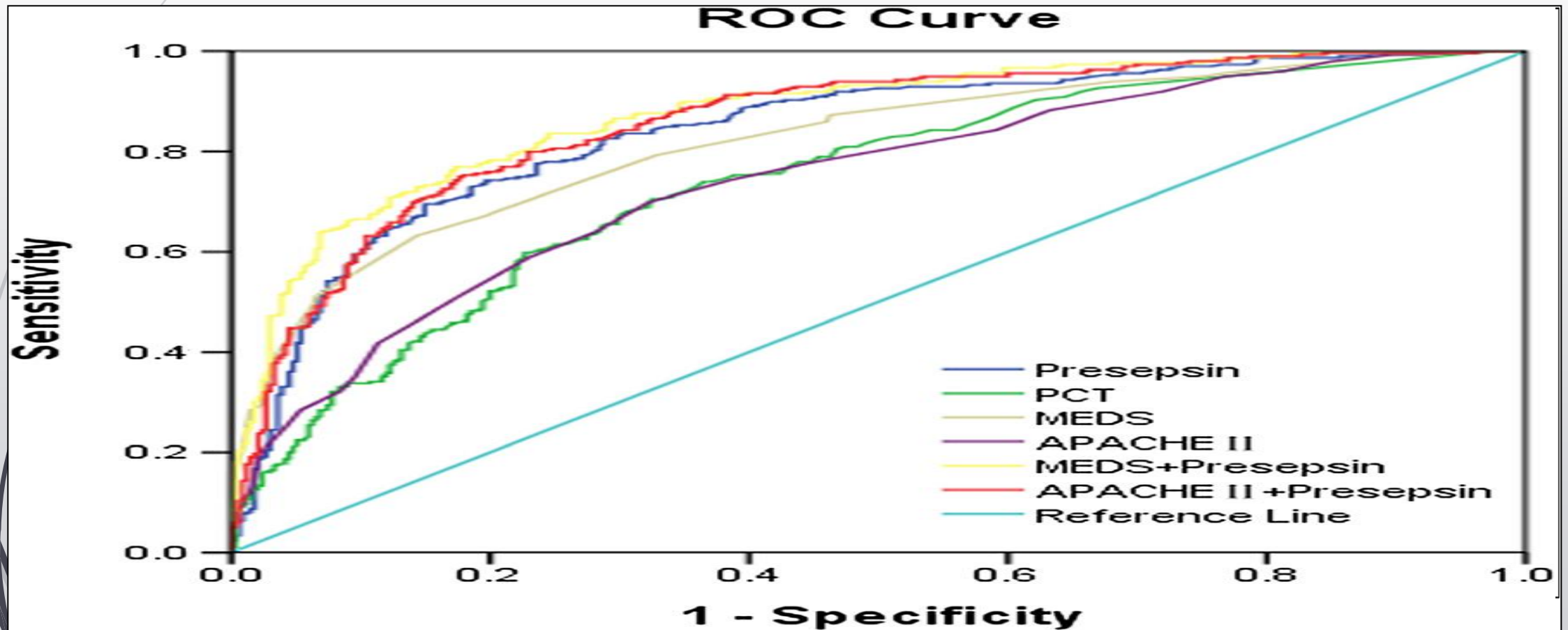
Liu B, Chen YX, Yin Q, et al. Crit Care 2013 ; 51: 2053-62

Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al. J Infect Dis 1995; 171: 639-44

Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto M, et al. J Infect Chemother 2011; 17: 764-9

Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department

Liu et al. Critical Care 2013, 17:R244



Reseptör Biyobelirteçler

- TCR-2/4
- su PAR (Soluble urokinase plasminogen activator receptor)
- IL-2R
- s TREM-1 (Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)
- CCR2/3

- Çelişkili sonuçlar
- Maliyet etkin değil

sTREM-1: Myeloid hücrelerden salınan tetikleyici reseptör

- Akut inflamatuvar cevapta nötrofil, monosit ve makrofajlardan salınır
- İmmunglobulin G süperaillesinden, glikopeptid yapıda
- Enfeksiyöz inflamasyonu, enfeksiyöz olmayanlardan ayırt etmek için önerilse de güncel yayınlar çelişkili
- Çözünebilir TREM-1 (sTREM-1) bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste artması sebebiyle umut verici
- Klinik yararlılığı daha ileri çalışmalarla araştırılmalı

Gibot S. Crit Care 2005; 9: 485-9

Ford JW, McVicar DW. Curr Opin Immunol 2009; 21: 38-46

Zhang J, She D, Feng D, et al. BMC Infect Dis 2011; 11: 53

Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study

Su et al. BMC Infectious Diseases 2012, 12:157

- **Yeni ateş eklendiği bakteriyemi durumunda**
 - **CRP' de diğerlerine kıyasla anlamlı yükseklik**
($13.19 \pm 8.03 / 9.55 \pm 6.52$)(p<0.033)
- **Bakteriyemili olgulardan yaşayanlarla eksitus olanlar kıyaslandığında s TREM-1 ve PCT anlamlı yüksek**
 - ROC AUC:
 - s TREM-1: 0.869
 - PCT: 0.789

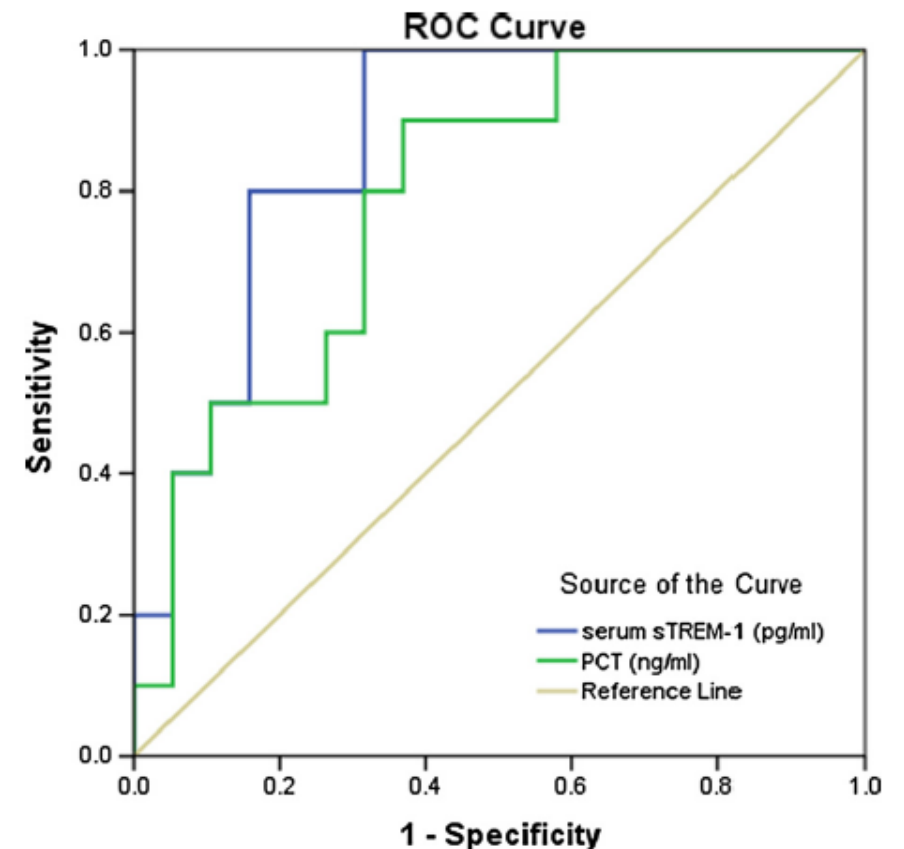


Figure 6 ROC curves for nonsurvivors versus blood culture-positives. Shown are the ROC curves for sTREM-1 and PCT for distinguishing nonsurvivors from blood culture-positives.

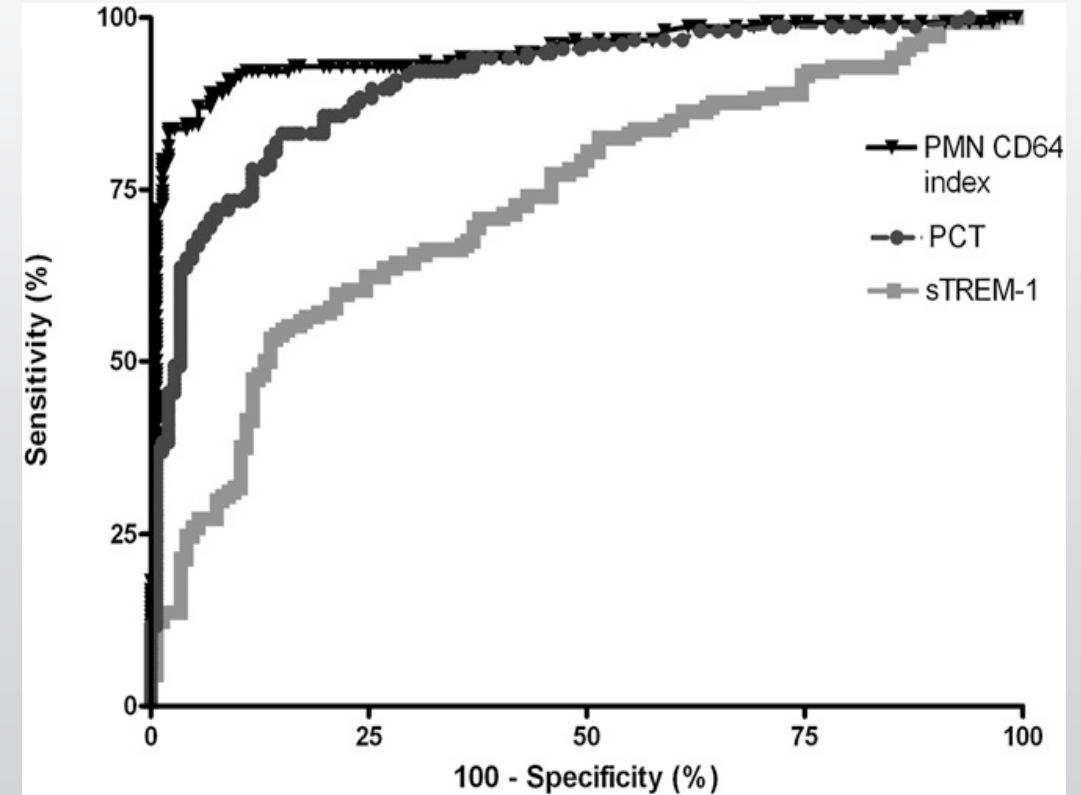
Combination Biomarkers to Diagnose Sepsis in the Critically Ill Patient

Am J Respir Crit Care Med 2012; 186 (1):65–71,

- İkili kombinasyonları (bioskor) ile yapılan değerlendirmelerde **testlerin doğruluğu artmaktadır**

ROC AUC: 0.95

- CD64+ s TREM-1
- CD64+ PCT
- PCT+ s TREM-1



su - PAR

(Soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü)

- Endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilir
- Hücre yüzeyinden ayrılırken aktif formu su-PAR salınır
- Ürokinaz plazminojen aktivötörü (uPA) 'ne bağlanarak lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır.
 - hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği düşünülmektedir.
- Özellikle E.coli sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda oldukça yüksek saptanmış

Blasi F, Carmeilet P. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 3: 392-43

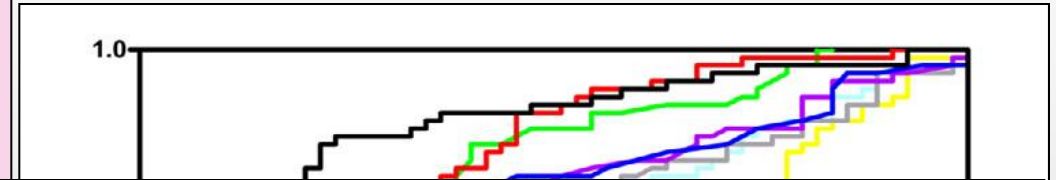
Koch A, Voigt S, Kruschinski C,et al. Crit Care 2011; 15: r 63

Kofoed K, Andersen O, Kronborg G,er al. Crit Care 2007; 11: R 38

Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study

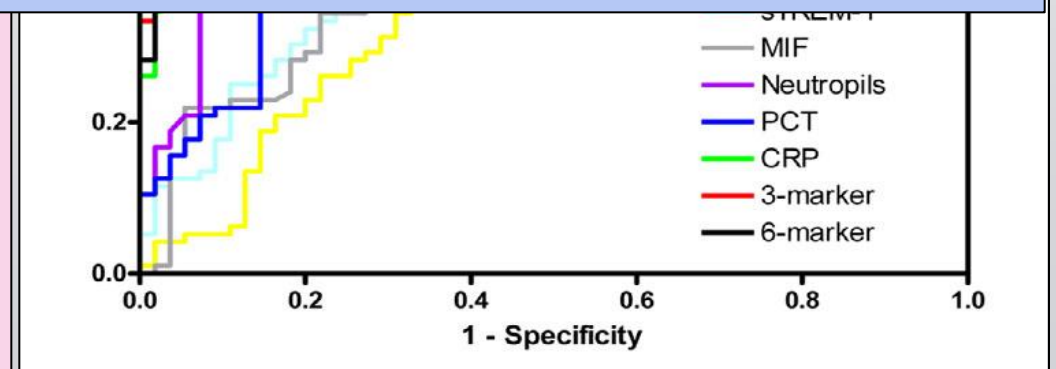
Kofoed et al. Critical Care Vol 11 No 2

SIRS'lı hastalarda enfeksiyöz/nonenfeksiyöz ayırımında



Enfeksiyöz/nonenfeksiyöz SIRS ayırımında günümüz rutinlerinde kullanılan WBC/CRP/PCT yararlı ve etkin olmakla birlikte yeni biomarkerlarla kombine kullanımlarında tanı değeri daha da artmaktadır.

- PCT: 0.72
- CRP: 0.81
- **WBC+PCT+CRP: 0.84**
- **WBC+PCT+CRP+ su PAR+ s TREM-1+MIF: 0.88**



Diğer Önemli Biyobelirteçler

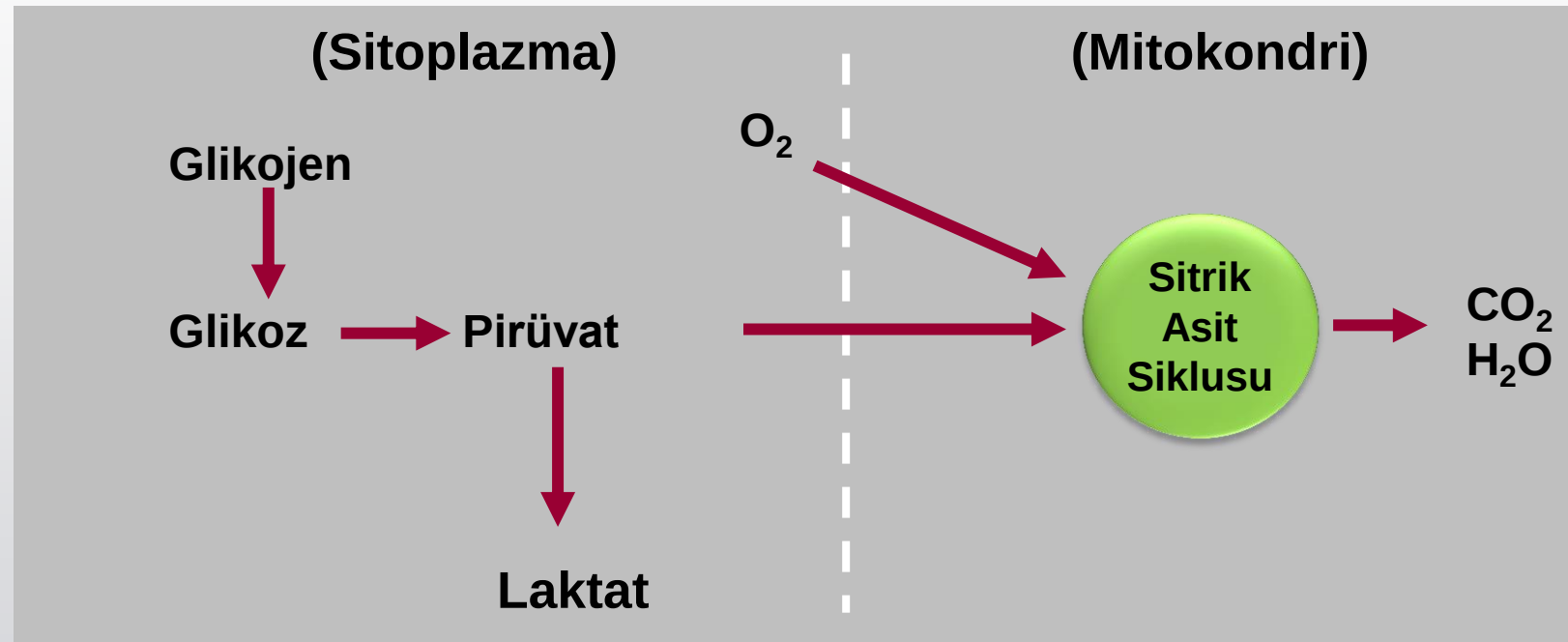
- Neurotensin
- Peptidoglikan
- Renin
- Selenyum
- Selenoprotein P
- Resistin
- Laktat
- Leptin
- Laktoferrin

Laktat

- Daha çok organ disfonksiyonunun tespiti için kullanılan biyobelirteç.
- Sepsis, ağır sepsis ve septik şokta hipoperfüzyona bağlı yetersiz doku oksijenizasyonunu değerlendirmede tanısal anlamlı (≥ 4 mmol/L)
- Kan kültürünü al
- Geniş antimikrobiyal başla
- Sıvı replasmanını kontrol et

Laktat metabolizması

Anaerobik Glikoliz



1 Glu + 2 ADP + 2 Pi

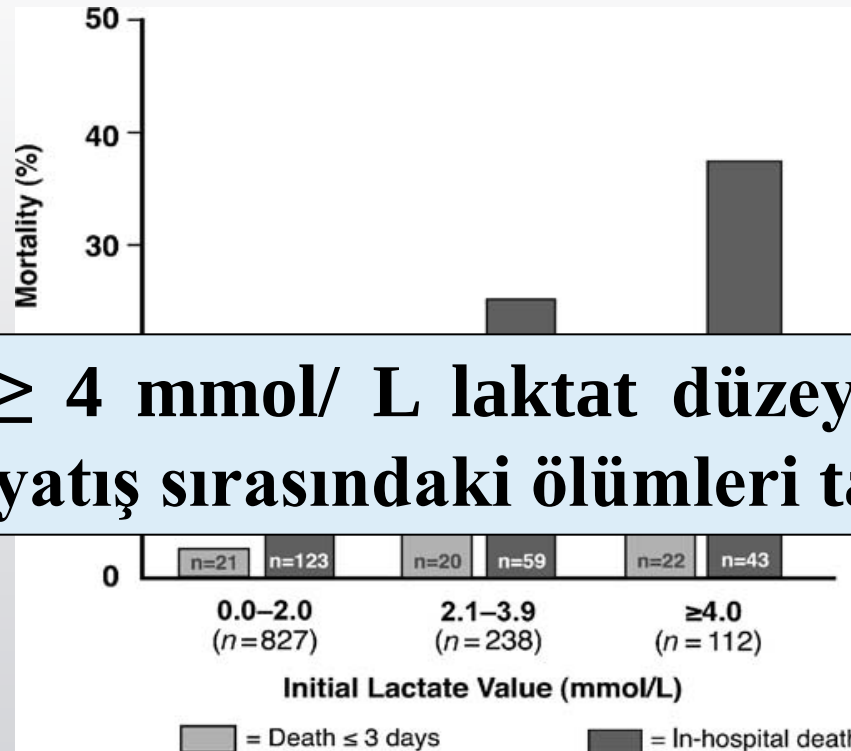
2 Laktat + 2 ATP

1 Glu + 6 O₂ + 38 ADP + 38 Pi

6 CO₂ + 6 H₂O + 38 ATP

Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection

Intensive Care Med (2007) 33:970–977



- ▶ Tek merkez, prospektif kohort çalışması
- ▶ 1177 hasta, acil servis, YBÜ ve diğer servislerde

≥ 4 mmol/ L laktat düzeyleri; hem akut ölümleri hem de yatış sırasındaki ölümleri tahmin etmede değerli

- ▶ Orta: 2-3.9 mmol/L
- ▶ Yüksek: > 4 mmol/L

Fig. 1 Acute-phase deaths and in-hospital deaths in infected patients stratified by initial lactate value. The number of acute-phase death and in-hospital deaths increased significantly and linearly with increasing lactate

The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study

Crit Care. 2008;12:R160

► Prospektif gözlemsel çalışma

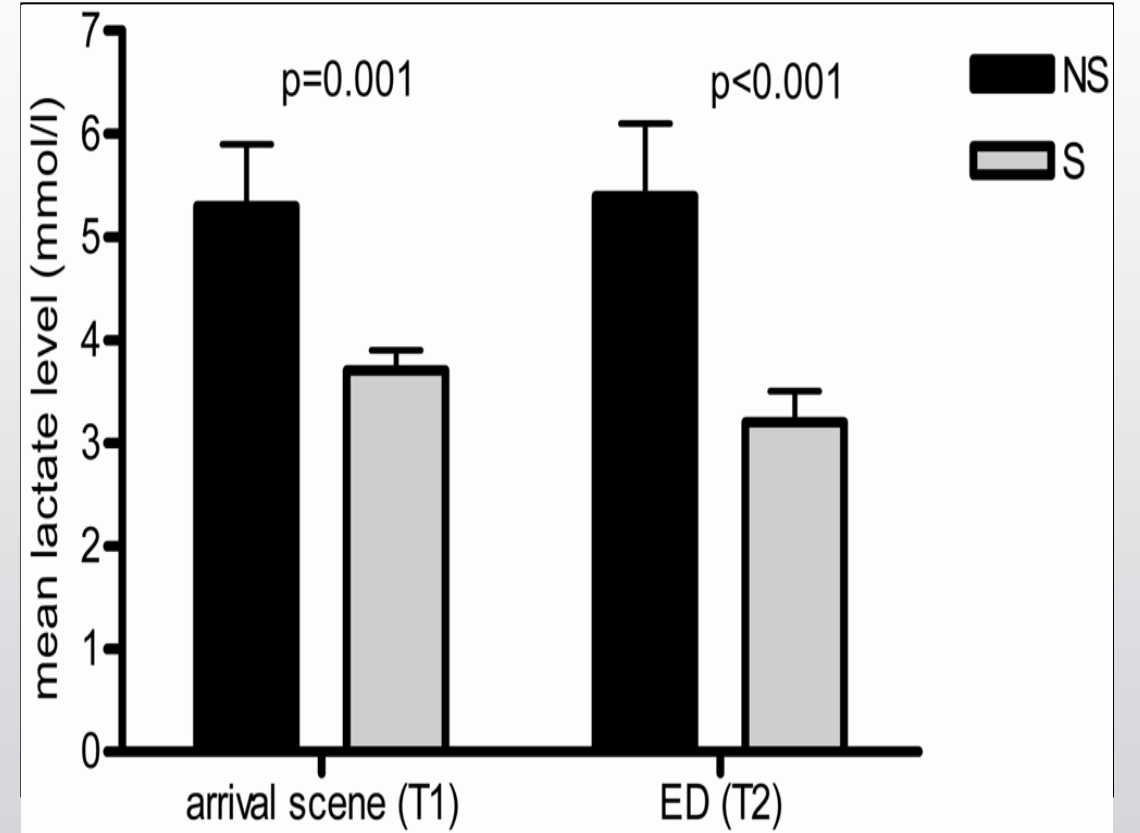
► 124 hasta

Yüksek laktat düzeyleri sadece mortalite tahmininde değil, ayrıca artan mortalite riskini de belirlemede de yardımcı

► GCS < 14

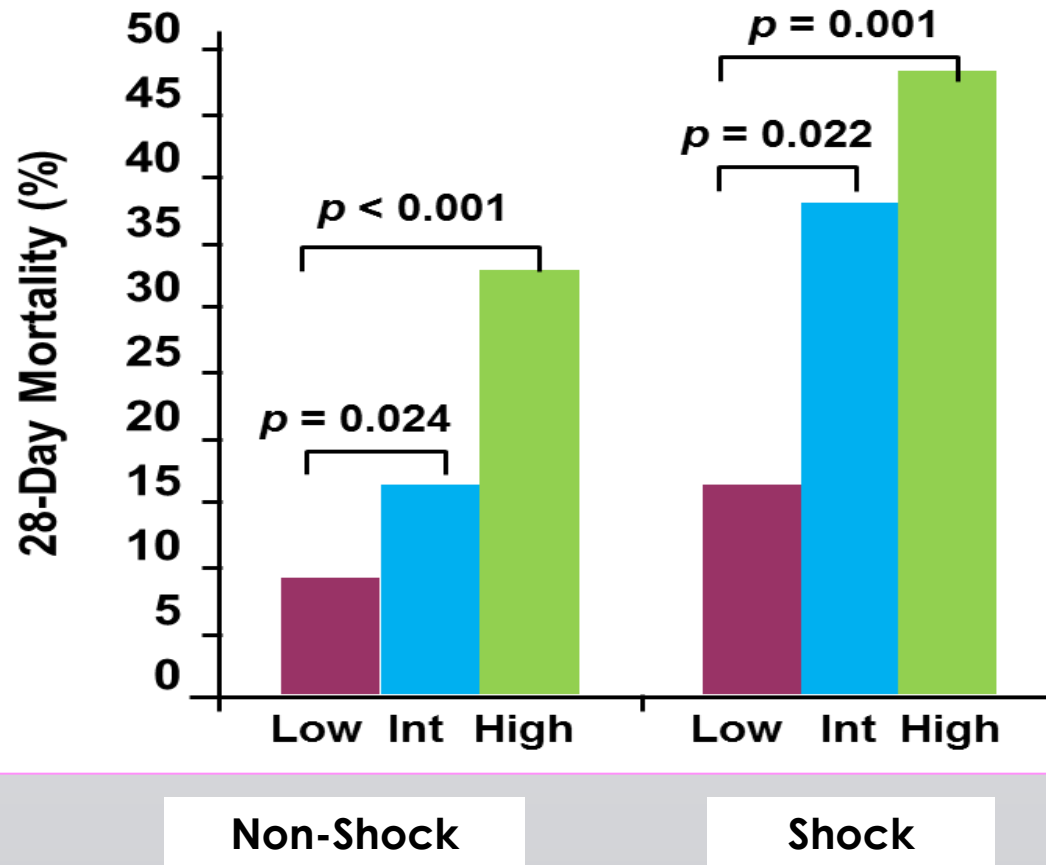
► T1: Ambulansta ölçüm

► T2: Acil servise girişte ölçüm



Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 5



➤ Acil servise ciddi sepsis tanısı ile kabul edilen 830 hasta

➤ Kabul laktat düzeylerine göre 2

Laktat düzeyi yüksek olan hastalarda septik şoka gidiş hızlı olmakta ve mortalite oranları artmaktadır

Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis

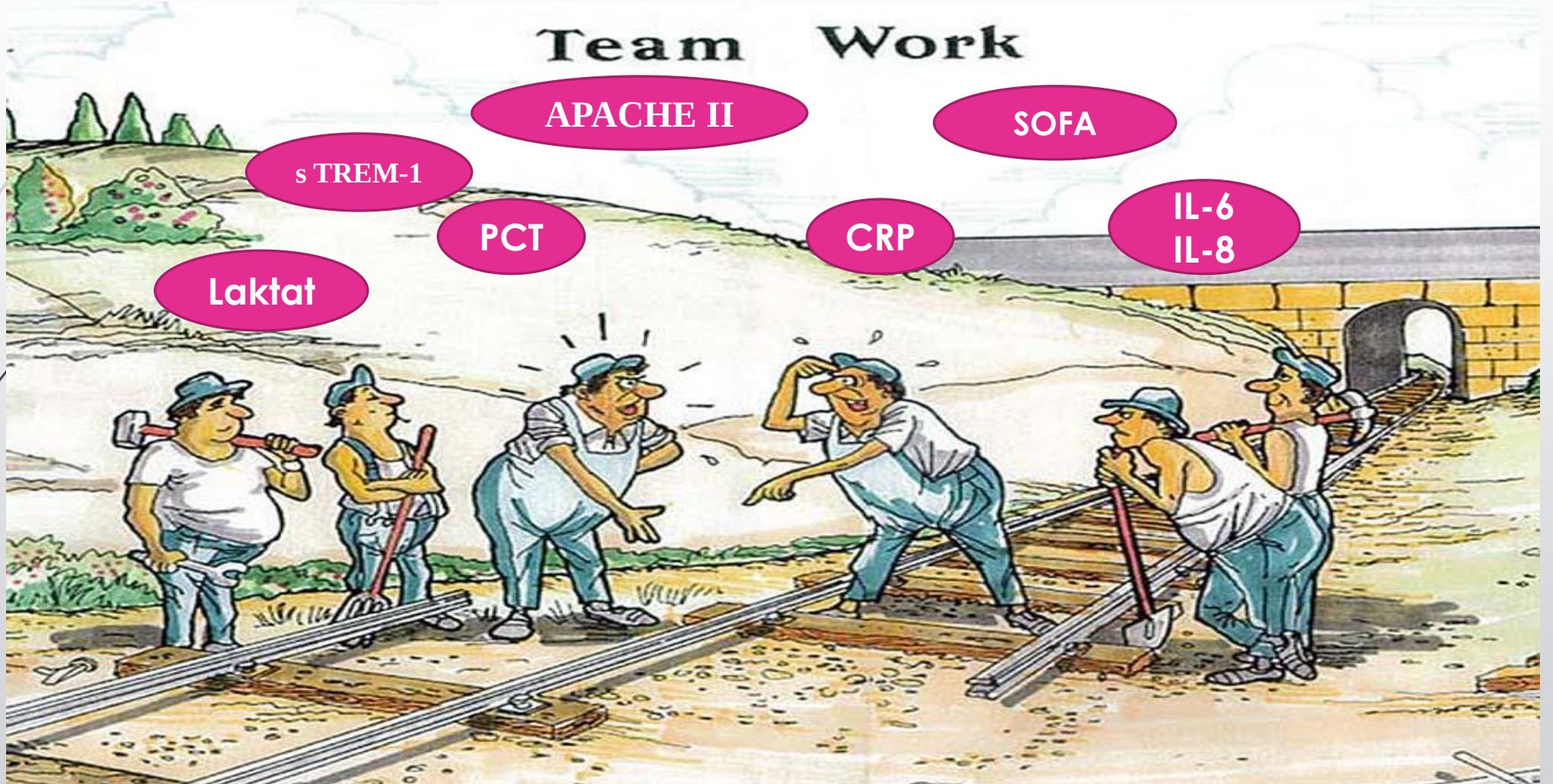
Crit Care 2011; 15: R136

Table 4 Diagnostic value of the various parameters studied

	CSF parameters				Serum parameters		CSF/serum ratio	
	Neutrophil/ mm ³	Protein g/L	Glucose mmol/L	Lactate mmol/L	PCT ng/ ml	CRP mg/l	Glucose CSF/ serum	Lactate CSF/ serum
AUC	0.86	0.93	0.69	0.96	0.99	0.92	0.87	0.84
[CI 95%]	[0.86-0.94]	[0.92-0.98]	[0.69-0.76]	[0.95-1]	[0.99-1]	[0.92-0.98]	[0.86-0.91]	[0.84-0.93]
Optimal cut point	118	1.88	2.2	2.8	0.28	27	0.48	2.22
Sensitivity	0.96	0.98	0.71	0.99	1	0.97	0.66	0.97
Specificity	0.96	0.98	0.71	0.99	1	0.97	0.66	0.97
Positive predictive value	0.96	0.98	0.71	0.99	1	0.97	0.66	0.97
Negative predictive value	0.96	0.98	0.71	0.99	1	0.97	0.66	0.97
Global value	0.84	0.92	0.90	0.96	0.99	0.84	0.76	0.87

BOS laktat ve PCT düzeyleri bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırımında en iyi belirteçler

Sonuç



ANKARA HASTANESİ

Teşekkürler