

22. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

9-12 Mart 2022

Gloria Golf Resort Belek Antalya



SS:68

Bakteriyel ve Viral Menenjitin Erken Dönem Ayırıcı Tanısında BOS'ta Yeni Biyobelirteçlerin Tanısal Değerinin Araştırılması

Dr. Mustafa Deniz

12.03.2022



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

35

.Yıl

Giriş ve Amaç

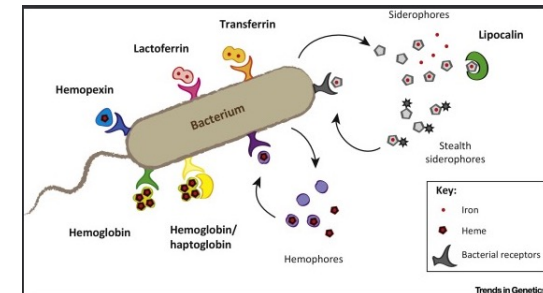
- ABM infeksiyon hastalıklarının en önemli acillerinden
- ABM'nin majör ayırıcı tanısında AVM yer almakta
- ABM ve AVM ayırıcı tanısını yapmak klinisyenler için önemli (gereksiz ab kullanımı, uzun hastane yatışı ve maliyet artışı, dirençli suşlar...)

Giriş ve Amaç

- BOS bulguları her zaman net ve tanı koydurucu değil
- Kültür ve PCR testleri uzun zaman almakta ve rutin tanı panellerinde sınırlı sayıda etken
- ABM tanısında duyarlılığı yüksek, ABM ve AVM ayırıcı tanısını erken dönemde yapabilecek yeni ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç var

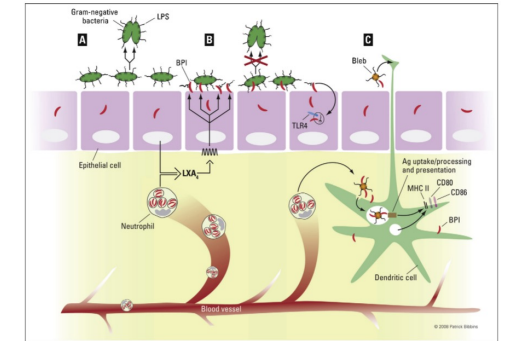
Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (LCN-2)

- LCN2, bakteriyel infeksiyonlara karşı akut doğal immün yanıtın bir parçası
- Demir homeostazında rol alan 22 kDa'lık küçük, bakteriyostatik bir akut faz bir proteini
- İlk olarak PNL hücrelerinin granüllerinde keşfedilmiş ve NGAL olarak adlandırılmıştır



Bactericidal/permeability increasing protein (BPI)

- BPI, nötrofillerin azurofilik granüllerinden salgılanan 55 kDa'lık katyonik bir antimikrobiyal polipeptiddir
- Bu protein, daha az ölçüde, monositler, eozinofiller ve fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde de eksprese edilir
- BPI, bakterilere karşı seçici sitotoksik, antiendotoksik ve opsonik aktivite gösterir.
- Ayrıca kemotaktik özelliği de bulunur.



Giriş ve Amaç

Amaç

- ✓ Akut menenjit tanısıyla takip edilen hastalarda BOS'ta LCN2 ve BPI düzeylerini ölçerek ABM ve AVM erken dönem ve ayırıcı tanısında bu biyobelirteçlerin tanısal değerleri araştırıldı.

Yöntem

- Gözlemsel, prospektif tek merkezli
- Aralık 2019-Ağustos 2021 tarihleri arasında
- Acil Servis, infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Nöroloji, Beyin ve Sinir Cerrahi Klinikleri ve Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde menenjit ön tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı

Yöntem

Grupların seçimi:

- **ABM:** Akut MSS infeksiyonu ön tanısıyla LP yapılmış, BOS'ta nötrofilik hücre hakimiyeti ile birlikte protein artışının eşlik ettiği, BOS gram boyasında ve/veya bakteri tanımlayıcı testlerinde (kültür ve moleküler testler) bir bakterinin saptandığı 18 yaş üstü hastalar
- **AVM:** Akut MSS infeksiyonu ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılmış, BOS'ta lenfositik hücre hakimiyeti ile birlikte protein artışının eşlik ettiği, gram boyama ve bakteri tanımlayıcı testlerin negatif olduğu, viral moleküler testlerin pozitif/ negatif olduğu 18 yaş üstü hastalar
- **Kontrol grubu:** Akut MSS infeksiyonu ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılmış, BOS incelemesinde hücre artımı olmayan, biyokimyasal testleri normal olan, MSS infeksiyonu dışlanmış 18 yaş üstü hastalar

BOS Bulguları	Grup	Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	P	P ABM- AVM	P ABM- KONTROL	P AVM- KONTROL
Lökosit(/mm ³)	ABM	5625,53 (8073,01)	2737 (1179-5600)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	AVM	156,7 (175,76)	100 (40-180)				
	KONTROL	2,97 (7,06)	1,5 (0-3)				
Eritrosit(/mm ³)	ABM	835,27 (1166,67)	200 (1-1200)	0,042	0,043	0,243	0,999
	AVM	234,17 (765,81)	1 (0-15)				
	KONTROL	893,27 (3109,2)	2 (0-1000)				
Nötrofil (%)	ABM	85,62 (12,85)	90 (85-92)	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
	AVM	13,36 (17,49)	7,9 (0,1-18,4)				
	KONTROL	29,42 (37,11)	0 (0-50)				
Nötrofil Sayısı	ABM	5007,57 (7405,65)	2169 (770-5049)	<0,001	<0,001	<0,001	0,063
	AVM	13,8 (22,22)	8 (0-18)				
	KONTROL	1,63 (4,43)	0 (0-1)				
Lenfosit (%)	ABM	1,83 (9,13)	0 (0-0)	<0,001	<0,001	0,003	0,001
	AVM	86,65 (17,5)	92,1 (81,6-100)				
	KONTROL	39,25 (42,17)	31,7 (0-87,5)				
Lenfosit Sayısı	ABM	29,97 (137,11)	0 (0-0)	<0,001	<0,001	0,332	<0,001
	AVM	143,13 (173,32)	85,5 (40-162)				
	KONTROL	1,53 (2,94)	1 (0-2)				
Glukoz Düzeyi (mg/dL)	ABM	27,47 (35,56)	8,5 (1-44)	<0,001	0,001	<0,001	0,358
	AVM	64,5 (29,55)	59 (54-71)				
	KONTROL	77,47 (29,1)	68 (57-88)				
BOS/Kan Glukoz Oranı	ABM	0,14 (0,16)	0,06 (0,01-0,29)	<0,001	<0,001	<0,001	0,288
	AVM	0,51 (0,09)	0,51 (0,46-0,56)				
	KONTROL	0,58 (0,14)	0,59 (0,51-0,66)				
Protein (mg/dl)	ABM	446,17 (264,4)	478,5 (185-690)	<0,001	<0,001	<0,001	0,166
	AVM	87,4 (47,74)	72,5 (56-107)				
	KONTROL	58,87 (26,9)	58 (38-72)				

BOS Biyobelirteçleri	Grup	Ort. (SS)	Medyan (Q1-Q3)	p
BOS LCN2 (ng/mL)	AVM	96,22 (14,95)	99,3 (92,03-103,44)	0,005
	ABM	101,93 (9,96)	103,23 (101,65-106,16)	
	KONTROL	91,62 (10,65)	92,49 (88,39-98,85)	<0,001
	ABM	101,93 (9,96)	103,23 (101,65-106,16)	
	KONTROL	91,62 (10,65)	92,49 (88,39-98,85)	0,011
	AVM	96,22 (14,95)	99,3 (92,03-103,44)	
	KONTROL	91,62 (10,65)	92,49 (88,39-98,85)	<0,001
	HASTA	99,07 (12,92)	101,81 (97,74-104,88)	
BOS BPI (ng/L)	AVM	1858,07 (357,25)	1914,44 (1759,01-2134,26)	0,807
	ABM	1802,32 (457,55)	1902,68 (1724,81-2034,82)	
	KONTROL	1710,3 (351,61)	1825,71 (1645,68-1911,18)	0,055
	ABM	1802,32 (457,55)	1902,68 (1724,81-2034,82)	
	KONTROL	1710,3 (351,61)	1825,71 (1645,68-1911,18)	0,029
	AVM	1858.07 (357.25)	1914.44 (1759.01-2134.26)	
	KONTROL	1710,3 (351,61)	1825,71 (1645,68-1911,18)	0,017
	HASTA	1830,19 (407,95)	1908,57 (1747,64-2066,09)	

Bulgular

BOS LCN-2 Değerlerinin Gruplara Göre Ayırt Ediciliği Ve Tanı Testi Performansı

Gruplar	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC
ABM-AVM	100.68	%83.33	%60	%67.57	%78.26	0.433	0.710
ABM-KONTROL	100.68	%83.33	%86.67	%86.21	%83.87	0.700	0.852
AVM-KONTROL	96.02	%70	%63.33	%65.62	%67.86	0.333	0.692
HASTA-KONTROL	100.14	%63.33	%86.67	%90.48	%54.17	0.500	0.772

Bulgular

BOS BPI Değerlerinin Gruplara Göre Ayırt Ediciliği ve Tanı Testi Performansı

	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden İndeksi	AUC
AVM-ABM	2216.13	%13.33	%93.33	%66.67	%51.85	0.0667	0.482
ABM-KONTROL	1866.26	%66.67	%66.67	%66.67	%66.67	0.333	0.644
AVM-KONTROL	1866.26	%66.67	%66.67	%66.67	%66.67	0.333	0.664
HASTA-KONTROL	1866.26	%66.67	%66.67	%80	%50	0.333	0.654

Tartışma- literatürde LCN-2

- 58 (%66)'i ABM ile uyumlu
- 30'u ABM ile uyumsuz, BOS kültürü negatif
- LCN-2 iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılıkta
- BOS LCN-2 BOS lökosit, nötrofil, eritrosit ve protein ile korele
- BOS glukoz ve mononükleer hücre sayısı ile korele değil
- ✓ ABM hastalarında BOS LCN-2 %74 duyarlılık; % 100 özgüllük

Clin. Lab. 2014;60:377-381
©Copyright

ORIGINAL ARTICLE

The Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Cerebrospinal Fluids for Screening of Acute Bacterial Meningitis

GIUSEPPE LIPPI¹, PAOLA AVANZINI¹, CARLO CALZETTI², ALBERTA CALEFFI¹,
SILVIA PIPITONE¹, ROBERTA MUSA¹, ROSALIA ALOE¹, CARLO FERRARI²

¹Laboratory of Clinical Chemistry and Hematology, Academic Hospital of Parma, Parma, Italy

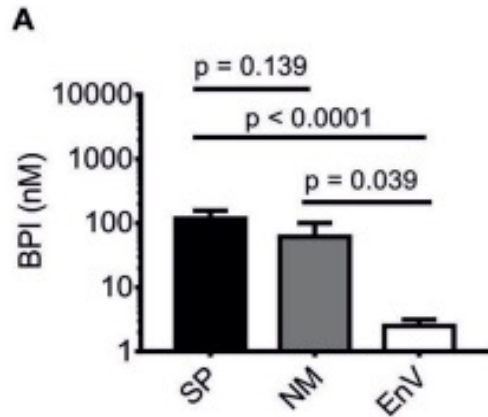
²Unit of Infectious Diseases and Hepatology, Laboratory of Viral Immunopathology, Academic Hospital of Parma, Parma, Italy

Tartışma-Çalışmamızda LCN-2

- ❑ BOS LCN-2 düzeyleri, BOS lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve sayısı, protein düzeyi, lenfosit yüzdesi ve sayısı, glukoz düzeyi ve BOS/Kan glukoz oranı ABM/AVM grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılıkta
- ❑ ABM'li hastalarda BOS LCN-2'nin tanı duyarlılığı %83.33, özgüllüğü %86.67
- ❑ BOS LCN-2 düzeyi BOS lökosit sayısı ve protein düzeyi ile pozitif yönlü orta düzeyde korele
- ❑ BOS glukoz düzeyi ve BOS/kan glukoz oranı ile negatif yönlü düşük düzeyde korele

Tartışma-Literatürde BPI

- 13 pnömokok, 7 meningokok ve 20 enterovirus menenjitli hastanın BOS BPI düzeyleri karşılaştırılmış
- Özellikle pnömokok menenjit grubunda olmak üzere bakteriyel menenjit gruplarında anlamlı yüksek değerler saptanmıştır



Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Is an Enhancer of Bacterial Lipoprotein Recognition

Sigrid Bülow¹, Lisa Zeller¹, Maren Werner¹, Martina Toelge¹, Jonas Holzinger¹, Clemens Entzian², Thomas Schubert², Franziska Waldow³, Nicolas Gisch³, Sven Hammerschmidt⁴ and André Gessner^{1*}

¹ Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany, ² Zbind GmbH, Am Biopark, Regensburg, Germany, ³ Division of Bioanalytical Chemistry, Priority Area Infections, Research Center Borstel, Leibniz Lung Center, Borstel, Germany, ⁴ Department of Molecular Genetics and Infection Biology, Center for Functional Genomics of Microbes, Interfaculty Institute for Genetics and Functional Genomics, University of Greifswald, Greifswald, Germany

Tartışma-Çalışmamızda BPI

- ❑ BOS BPI düzeyleri için ABM tanısında, AVM tanısında ve ABM ile AVM ayrımında tanı değeri saptanmadı
- ❑ AVM grubunda BOS BPI düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı

Sonuç

- BOS LCN-2'nin ABM ve AVM tanısını doğrulamada anlamlı olduğu
- ✓ BOS LCN-2'nin ABM ve AVM ayırıcı tanısında duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç olduğu
- ✓ BOS BPI düzeyi AVM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmasına rağmen yeterli düzeyde bir tanı testi performansı göstermediği
- ✓ Menenjitte yeni araştırılan bu iki biyobelirteçin daha iyi standardize edilmiş ve yüksek sayıdaki örneklem grubu ile araştırılması gerektiği
- ❖ Özellikle LCN-2'nin ileride rutin menenjit tanı parametreleri arasına girebileceğini düşünmekteyiz

Teşekkür Ederim