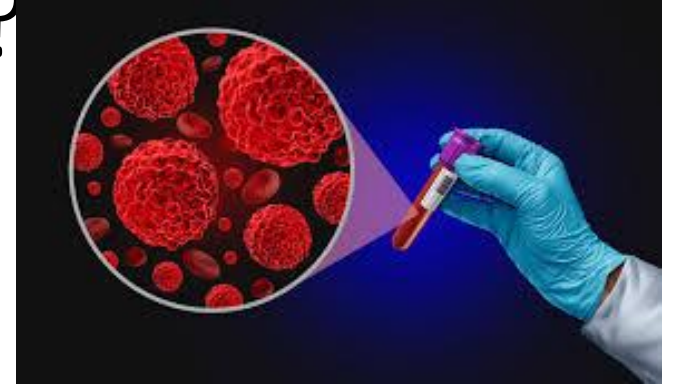




Klinik Biyobelirteçler ve Yeni Yaklaşımlar

Prof. Dr. M. Esra KOÇOĞLU
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Biyobelirteç (Biyomarker) nedir?



- **Biyomarker**, bir organizmanın normal veya patolojik bir sürecini, hastalığa yanıtını veya terapötik müdahaleye verdiği tepkiyi ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan ölçülebilir biyolojik göstergedir.

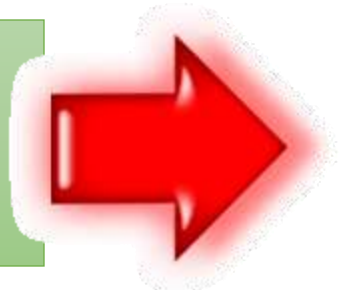


İdeal bir sepsis biyobelirteci;

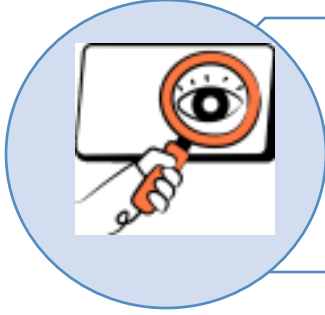
Dođru tanı için, sepsisi erken tespit etmek için **yüksek duyarlılık** ve **özgüllüğe** sahip olmalıdır.

Erişilebilir test yöntemleri aracılığıyla **hızlı ve kesin sonuçlar sağlamalı** ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının **zamanında müdahale**lerde bulunmasına yardımcı olmalıdır.

Sepsis sürecini ve tedavi etkinliğini gerçek zamanlı değerlendirmek için hem tanı aracı hem de izleme parametresi olarak hizmet etmeli.....



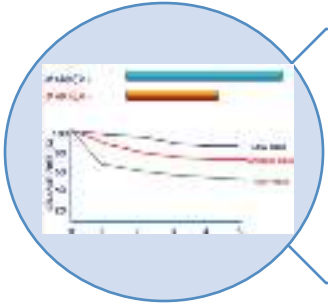
Sepsis yönetiminde biyomarker;



Hastalık veya durumun varlığını **teşhis etme**



Tedaviyi veya farmakodinamik **yanıtı**
değerlendirme



Hastalığın/durumun ilerlemesini **izleme**

Tanısal ve Prognostik Sepsis Biyobelirteçleri

- C-Reaktif Protein (CRP)
- Prokalsitonin (PCT)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- HMGB1 (High-Mobility Group Box 1)
- PSP (Pancreatic Stone Protein)
- Presepsin
- CD64 (Cluster of Differentiation 64)
- Miyeloid Hücrelerde Eksprese olan Çözünür Tetikleyici Reseptör-1 (sTREM-1)
- Pentraxin-3 (PTX-3)
- Adrenomedullin (ADM)
- Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (ESM-1)
- Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)
- S100 Calcium-Binding Protein B (S100B)
- N-Terminal-Pro Hormone BNP (NT-proBNP)
- Non-Coding RNAs

Yeni Tanısal ve Prognostik Sepsis Biyobelirteçleri

- Sirküler RNA'lar,
- HOXA Distal Transkript Antisens RNA (HOTTIP),
- mikroRNA-486-5p
- Prokineticin 2,
- Protein C (PC)

C-Reactive Protein (CRP)

- **CRP**; IL-6 ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlere maruz kaldığında **karaciğerden sentezlenen** beş parçalı bir proteindir.
- Normalde kanda **10 mg/L'den** daha düşük konsantrasyonlarda bulunur.
- Bu protein kompleman sistemi tetikler ve trombositlerin, monositlerin ve endotel hücrelerinin uyarılmasını sağlar.
- Sağlıklı bireylerde, CRP seviyeleri genellikle düşüktür
- 24-48 saat içinde inflamasyona veya akut enfeksiyona yanıt olarak önemli ölçüde yükselebilir.
- CRP, sepsis'in hızlı bir şekilde tanımlanmasında değerlidir.
- Yüksek duyarlılık, sınırlı özgüllük.
- Steril inflamasyon durumlarında (*travma, ameliyat ve otoimmün hastalıklar*) CRP seviyeleri **yüksek olabilir**.
- Ya da lokalize enfeksiyonlarda CRP seviyesinde önemli bir artış olmayabilir ve **yanlış negatif sonuç** elde edilebilir.

Kaynak	Karaciğer
Yanıt Süresi	Enfeksiyondan 4-6 saat sonra yükselir
Tanısal Doğruluk	AUC: 0,76, %95 CI [0,68-0,84] Duyarlılık: %74,4 Özgüllük: %65,4 (Gram-negatif sepsis için)
Klinik Önem	Sepsisin erken tanısı Ameliyattan sonraki iyileşmenin izlenmesi Daha iyi doğruluk için PCT ile birleştirme
Güçlü Yönler	İnflamasyon için yüksek duyarlılık Hızlı tepki
Sınırlamalar	Düşük özgüllük oranı Enfeksiyöz olmayan inflamasyonda yanlış pozitifler Lokalize enfeksiyonlarda yanlış negatifler

CRP

- CRP inflamasyonun spesifik olmayan bir markeri çünkü;
 - Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasında ayırım yapamaz
 - Diğer inflamatuvar durumlarda da yükselebilir

- Başarılı olabilmek için kombinasyon yapmak lazım:
 - CRP + WBC + patojen spesifik testler
 - CRP + diğer biyomarkerlar

The logo consists of two stacked rectangular boxes. The top box is light blue and contains the letters 'CRP' in a bold, black, sans-serif font. The bottom box is a lighter shade of blue and contains the letters 'OKL' in a lighter, semi-transparent font.

CRP

YENİ BİR YAKLAŞIM
2022

RESEARCH ARTICLE

Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity

Michal Lergman-Chalamish¹, Ayal Wasserman¹, Adi Silberman², Tal Levinson³, Dvora Rinker^{4,5}, Shlomo Bardner¹, David Zilber², Itzhak Shapira¹, Ori Rogowski¹, Shani Shehata-Tsarfaty^{6,7*}

1 Department of Internal Medicine C', D' and E', Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, **2** Department of Rheumatology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, **3** Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, **4** Department of Emergency Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, **5** Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

* shani@tau.ac.il

Abstract

Table 1. Study population characteristics.

Group	Bacterial	Viral	P value
n	151	85	
Age y (±SD)	57.79 (18.9)	45.4 (18.1)	<0.001
Sex, male	110 (66.1%)	56 (67.1%)	0.777
WBC, kg/m ³ (±SD)	74.0 (11.1)	23.7 (15.2)	0.001
Time from symptoms to median (IQR)	95 (48–165)	86 (45–168)	<0.001
Syphilidemic, %	37.5	18.1	<0.001
Leukopenia, %	41.7	71.7	<0.001
CRP admission, median (IQR)	155 (48.95–192.06)	28.31 (8.72–33)	<0.001
eCRPv, median (IQR)	1.1 (0.4–2.61)	0.25 (0.05–0.78)	<0.001
WBC/CRP, median (IQR)	11.7 (5.1–14.25)	6.85 (5.67–10.07)	<0.001
Neutrophil, % median (IQR)	79 (72–86)	88 (82–99)	<0.001
Lymphocytes, % median (IQR)	19 (15–20)	22 (12–42)	<0.001
PLT, 10 ⁹ /L, median (IQR)	224 (175.7–250)	178 (150–217)	<0.001

SDI = body mass index, CRP = C-reactive protein, eCRPv = estimated C-reactive protein velocity, WBC = white blood cells, PLT = platelets, IQR = interquartile range, STD = standard deviation

included

Data Availability Statement: Data cannot be shared publicly due to sensitive information. Data can be requested from the corresponding author, Dr. Itzhak Shapira (ishapira@tau.ac.il), for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

Funding: This work was supported in part by the Doherty and Family Foundation grant for biomedical research (11001-045). The funders had no role in

design, compared to the mean (median) (1.1 mg/dL compared with 0.25 mg/dL), $p < 0.001$, moreover, in intermediate values of CRP (100–150 mg/L) upon admission, in which the differential diagnosis is controversial, high eCRPv is indicative of bacterial infection, eCRPv < 4 mg/L/h represents only bacterial patients.

Conclusions

During an acute febrile illness, the eCRPv value can be used for rapid differentiation between bacterial and viral infection, especially in patients with high CRP values. This capability can potentially expedite the provision of appropriate therapeutic management. Further

eCRPv = Acil servise kabuldeki mutlak CRP değeri / Semptom başlangıcından itibaren geçen süre (saat)

Amaç: CRP dinamikleri ile eCRPv değerini belirleyerek viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasında ayırım yapmak


Akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasında ayırım yapmak için yeni bir belirteç olarak «estimated C-reactive protein velocity» (eCRPv) kullanılması analiz edilmiş:

Çalışma, eCRPv değerlerinin bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda, özellikle de tanının genellikle belirsiz olduğu orta CRP seviyelerine sahip vakalarda, viral enfeksiyonlu hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuş.

«Bu bulgu, eCRPv > 4 mg/L/saat'in bakteriyel enfeksiyonun güçlü bir göstergesi olduğunu ve akut ateşli hastalıklarda uygun terapötik yönetimi hızlandırabileceğini göstermektedir».



Combination of procalcitonin and C-reactive protein levels in the early diagnosis of bacterial co-infections in children with H1N1 influenza

Zhihao Li¹ | Liya He² | Shuhua Li² | Waner He² | Caihui Zha² | Wanxing Ou² |
Qiaozhen Hou² | Weiyang Wang² | Xin Sun³ | Huiying Liang¹ 

¹Institute of Pediatrics, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

²Department of Pediatrics, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

³Department of Medical Administration, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou

Objective: This study evaluated the diagnostic value of measuring the levels of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) to differentiate children co-infected with H1N1 influenza and bacteria from children infected with H1N1 influenza alone.

Methods: Consecutive patients (children aged < 5 years) with laboratory-confirmed H1N1 influenza who were hospitalized or received outpatient care from a tertiary-care hospital in Canton, China, between January 1, 2012, and September 1, 2017, were included in the present study. Laboratory results, including serum PCT and CRP

«CRP tek başına sepsis ile sepsis dışı durum arasındaki farkı ayırt etmek için orta düzeyde tanısal doğruluğa sahip olsa da, etkinliği PCT ile birleştirildiğinde büyük ölçüde artar»

Procalcitonin (PCT)

- PCT, kalsiyum homeostazında rol oynayan kalsitonin hormonunun öncüsüdür.
- Fizyolojik koşullar altında PCT'nin kan konsantrasyonu düşüktür (genellikle <0,05 ng/mL).
- Tiroidin C hücreleri tarafından **pre-prokalsitonin** (141 aa) olarak üretilir.
- Daha sonra PCT'ye (116 aa) ve daha sonra aktif hormon kalsitonine (32 aa), N-terminal PCT'ye (N-PCT; 57 aa) ve katakalsine (21 aa) dönüştürülür.
- Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar sırasında (sepsis gibi), PCT sentezi **karaciğer, akciğerler, pankreas, böbrek, bağırsak ve lökositler** tarafından gerçekleşir ve konsantrasyonu 100'den 10.000 katın üzerine çıkar.

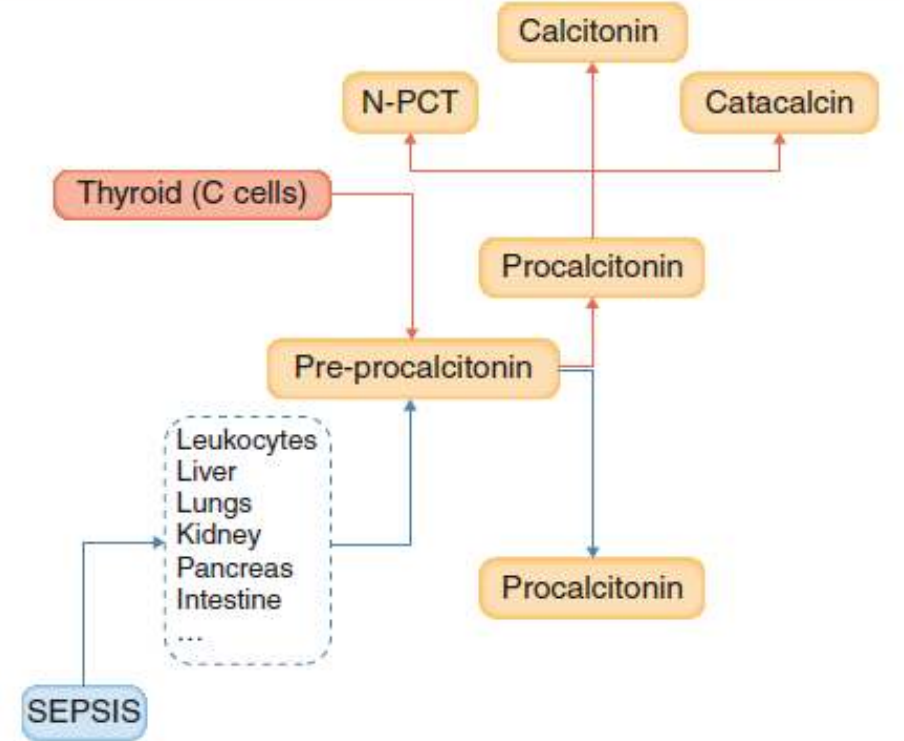


Fig. 45.5 Biosynthesis and biochemistry of procalcitonin (PCT). N-PCT N-terminal PCT. (Copyright EDISES 2021. Reproduced with permission)

- Sepsis tanısı için PCT tabanlı algoritma
- 0,5-2,0 ng/mL durumlarında 18-24 s sonra test tekrarı öneriliyor...

NOT

İdrar PCT seviyelerinin ölçümü, özellikle idrar yolu enfeksiyonları veya idrar kaynaklı sepsis vakalarında bilgilendirici olabilir.

BOS PCT düzeyleri bakteriyel menenjit gibi MSS enfeksiyonlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

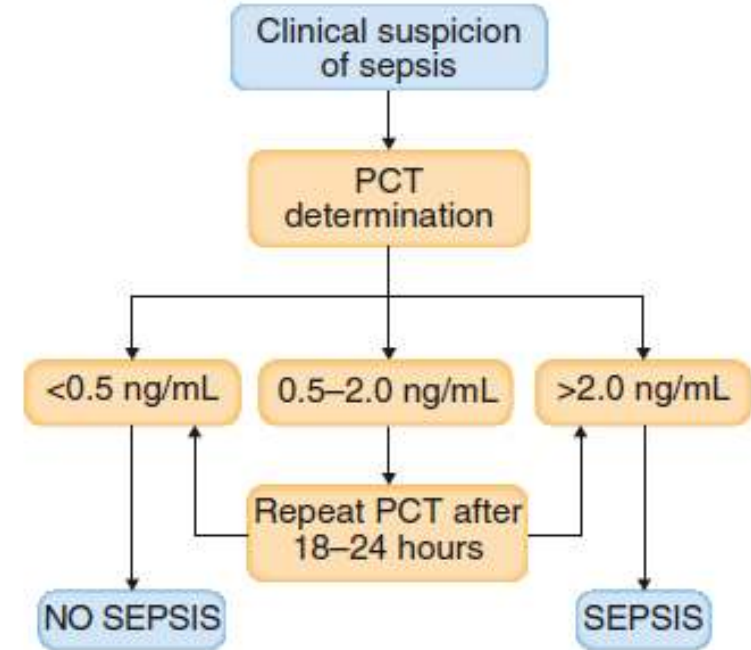


Fig. 45.4 Algorithm for the diagnosis of sepsis based on procalcitonin levels (PCT). (Copyright EDISES 2021. Reproduced with permission)

SYSTEMATIC REVIEW UPDATE

Open Access

Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis

Hany A. Zaki¹, Soumaya Bensliman¹, Khalid Bashir^{1,2}, Haris Iftikhar¹, Mohamed H. Fayed¹, Waleed Salem¹, Amr Elmoheen^{1,2} and Yavuz Yigit^{1,3*}

Abstract

Background Differentiating sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is challenging. Biomarkers like procalcitonin (PCT) aid early risk assessment and guide antibiotic use. This study aims to ascertain PCT's accuracy as a sepsis biomarker among adult emergency department admissions.

Method The PRISMA guidelines were followed to search for relevant articles in five electronic databases between April 14th and August 4th, 2023: PubMed, Cochrane Library, ProQuest, EMBASEs, and ScienceDirect. Studies had to be published in English to avoid directly translating scientific terms. Besides, the inclusion criteria were based on the diagnosis of sepsis in adult patients admitted to an emergency department. QUADAS-2 tool provided by the Review Manager version 5.4.1 was utilized to assess the risk of bias in included studies. STATA (v. 16) software was used to perform the meta-analysis.

Results Ten of 2457 studies were included. We sampled 2980 adult sepsis patients for the under-investigated role of PCT in ED sepsis diagnosis. PCT emerged as the primary early diagnostic biomarker with high levels (29.3 ± 85.3 ng/mL) in sepsis patients. Heterogeneity in outcomes, possibly due to bias in cohort and observational studies, was observed.

Conclusion PCT tests offer moderate accuracy in diagnosing sepsis and stand out for rapidly and precisely distinguishing between viral and bacterial inflammations.

- 2011-2022 yılları arasında yapılan 2457 çalışmanın 10'unun incelendiği bir **meta-analiz**
- Toplam **2980 erişkin sepsis hastasına** ait veriler değerlendirilmiş
- PCT seviyeleri:
 - sepsis hastalarında ($29,3 \pm 85,3$ ng/mL)
 - kontrol gruplarında ($0,34 \pm 8,6$ ng/mL)
- **Anlamlı Fark Var**

PCT

Duyarlılık: 0,73 (95% CI [0,59-0,87])

Özgüllük: 0,77 (95% CI [0,66-0,88])

		Gram pozitif bakteriyel sepsis
PCT	vs.	Gram negatif bakteriyel sepsis
		Fungal sepsis

«**2,44 ng/mL'nin üzerindeki PCT seviyeleri** (%77,1 duyarlılık ve %68,4 özgüllük) **Gram-negatif bakteriyel sepsisi** gösterebilirken, **daha düşük** değerler **Gram-pozitif bakteriyel sepsisi** düşündürmektedir»

«**3,11 ng/mL'nin üzerindeki PCT seviyeleri** (%63,9 duyarlılık ve %93,3 özgüllük) **Gram-negatif bakteriyel sepsisi** gösterebilirken, **daha düşük** değerler **fungal sepsisi** düşündürmektedir»

ORIGINAL ARTICLE

Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis

Shuhua Li, Hengmo Rong, Qinliang Guo¹, Yifei Chen, Guqing Zhang, Jiong Yang
Departments of Respiratory and ¹Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China

Background: Serum procalcitonin (PCT) levels differ in patients with bacterial or fungal infections and are significant in patients with Gram-negative bacteremia. We evaluated the diagnostic accuracy of different inflammatory markers to sepsis caused by different pathogens. **Materials and Methods:** We included 328 episodes of bacteremia from 292 Gram-negative sepsis and 31 patients with suspected sepsis in this study. Medical records of patients who had bacteremia caused by Gram-negative bacteria (Gram-negative), Gram-positive bacteria (Gram-positive) or fungi were reviewed, and information about PCT and other inflammatory markers was recorded. The diagnostic performance of inflammatory markers was calculated via receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** Serum PCT levels in Gram-negative, Gram-positive, and fungal sepsis were 2.47 (range [IQR]: 1.09–41.26) ng/mL, 0.48 (IQR: 0.15–2.16) ng/mL, and 0.60 (IQR: 0.14–2.06) ng/mL, respectively ($P < 0.001$). Analysis revealed an optimal cut-off value of 2.44 ng/mL for PCT in discriminating Gram-negative sepsis from Gram-positive sepsis which yielded a sensitivity of 68.4% and a specificity of 77.1%. An optimal cut-off value of 3.11 ng/mL for PCT in discriminating Gram-negative sepsis from fungal sepsis led to a sensitivity of 63.9% and specificity of 93.3%. Neither PCT nor other inflammatory markers could be used to distinguish between Gram-positive and fungal sepsis. **Conclusion:** Serum PCT levels were higher in patients with Gram-negative sepsis than in those with Gram-positive or fungal sepsis. PCT is a potential sensitive marker for distinguishing Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis.

Key words: Fungi, Gram-negative bacteria, procalcitonin, sepsis

How to cite this article: Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci* 2016;21:39.

Table 4: Results of receiver operating characteristic curve for procalcitonin levels in discriminating sepsis caused by different pathogens

Parameter	Gram-negative/ Gram-positive*	Gram negative/ fungi**	<i>E. coli</i> other bacteria ⁺	<i>Klebsiella pneumoniae</i> other bacteria ⁺⁺
AUC (95% CI)	0.793 (0.743-0.843)	0.820 (0.753-0.887)	0.778 (0.711-0.845)	0.859 (0.800-0.917)
Cut-off value (ng/mL)	2.44	3.11	2.32	2.81
Sensitivity (%)	77.1	63.9	76.2	89.3
Specificity (%)	68.4	93.3	65.4	69.4
PPV (%)	74.0	98.1	36.6	25.5
NPV (%)	65.1	30.1	91.5	98.3
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

PROGNOZ TAKİBİ

Observational Study

Medicine

OPEN

Prognostic value of platelet combined with serum procalcitonin in patients with sepsis

Jianhui Chen, MM, Xiaoyan Tu, MM, Minghuan Huang, DM, Ying Xia, PhD, Yanya Liu, MM, Jiankang Hu, MM*

- Ocak 2021'den Aralık 2022'ye kadar hastaneye yatırılan toplam **295 sepsis hastası**
- 28 günlük sağ kalım durumlarına göre **sağ kalım grubu** ve **ölüm grubuna** ayrıldı.
- Düşük PCT seviyeli grubun (2,85 ng/mL altı) 28 günlük sağ kalım oranı **%93,4**
- Yüksek PCT seviyeli grubun ise **%51,7**
- ($\chi^2 = 63,437$, $p < 0,001$).

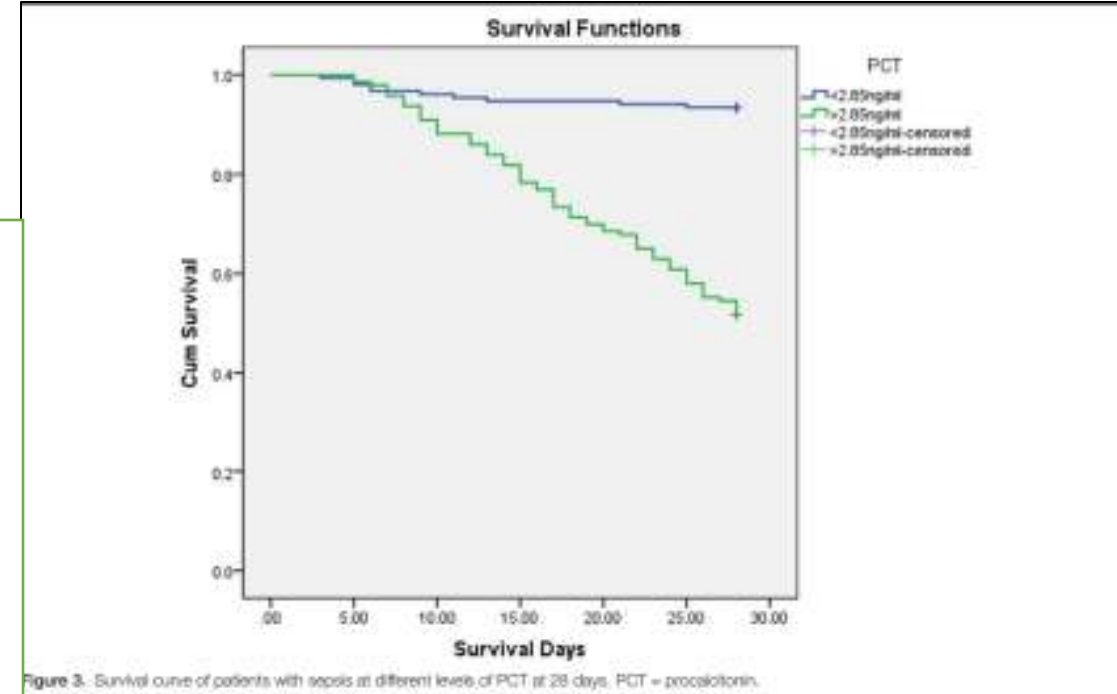


Table 3

Survival analysis of patients with sepsis at different levels of PCT and PLT at 28 days.

variable	28-day OS (%)	Mean survival, 95% CI (Days)	χ^2	Log-rank P
PCT (ng/mL)				
<2.85ng/mL	93.4%	26.842 (26.092–27.592)	63.437	<.001
>2.85ng/ml	51.7%	22.678 (21.484–23.873)		
PLT($\times 10^9/L$)				
>214.97 $\times 10^9/L$	93.1%	27.282 (26.863–27.729)	216.538	<.001
<214.97 $\times 10^9/L$	19.0%	18.481 (16.629–20.333)		

CI = confidence interval, OS = overall survival, PCT = procalcitonin, PLT = platelet.

This article is being simultaneously published in *Critical Care Medicine* and *Intensive Care Medicine*

ONLINE SPECIAL ARTICLE

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

KEY WORDS: adults; evidence-based m
shock

ing may not be available in all countries and healthcare settings, including LMICs.

Based on apparent benefit and no obvious undesirable effects, we suggest using procalcitonin along with clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials in adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, if the optimal duration of therapy is unclear and if procalcitonin is available.

November 2021 • Volume 49 • Number 11

- «Klinik kılavuzlar, PCT seviyeleri **0,5 ng/mL'nin altına düştüğünde veya zirve seviyelerinden %80 azaldığında antibiyotiklerin kesilmesini önermektedir.**
- PCT seviyeleri düşene kadar antibiyotik rejimine devam edilmesi veya değiştirilmesi önerilmektedir.
- Bu standartlaştırılmış önerilerde amaç, **antibiyotiklerin genel kullanımını azaltmak ve antibiyotik yönetimini geliştirmek.**
- Sağlık hizmeti sağlayıcıları, PCT seviyelerini yakından izleyerek, bakteriyel enfeksiyon olasılığına dayanarak antibiyotiklerin devamı veya kesilmesiyle ilgili bilinçli kararlar alabilirler.»

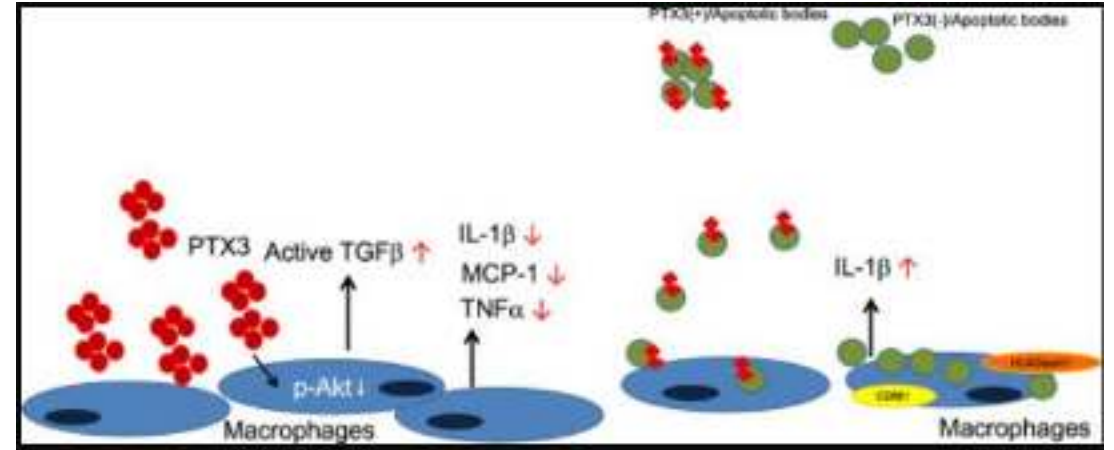
Kaynak	Tiroid C hücreleri (karaciğer, akciğerler, pankreas, böbrek, bağırsak ve lökositler)
Yanıt Süresi	Sepsis başlangıcından itibaren 2-4 saat içinde başlar ve seviyeleri 6-8 saatte zirveye ulaşır.
Tanısal Doğruluk	AUC: 0,72 Duyarlılık: %73, %95 CI [59-87%] Özgüllük: %77, %95 CI [66-88%]
Klinik Önem	Sepsis'in erken tanısı Antibiyotik tedavisi kararlarını optimize etme Pozitif kan kültürlerinin tahmini
Güçlü Yönler	Bakteriyel enfeksiyonlar için iyi özgüllük Enfeksiyondan sonra hızlı yükselme
Sınırlamalar	Orta duyarlılık Bakteriyel olmayan iltihaplanmada yanlış pozitifler Pahalı test

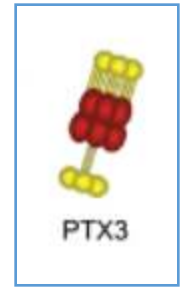
PCT



Pentraxin-3 (PTX-3)

- PTX-3, Pentraxin protein ailesine ait bir biyobelirteç
- İnflamasyon ve enfeksiyona karşı akut faz yanıtında önemli bir rol oynar.
- **Kaynak Hücreler**
 - Makrofajlar
 - Dendritik hücreler
 - Fibroblastlar
 - Mezenkimal hücreler
 - Glial hücreler
- Kan örneklerindeki yüksek PTX-3 seviyeleri şiddetli sepsis vakaları ve bunun olumsuz sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir.





- PTX-3 seviyelerinin ölçümü, sağlık çalışanlarının

- sepsisi tespit edip tedavi etmelerine yardımcı olabilir
- enfeksiyonun şiddeti ve hastanın tedaviye yanıtı hakkında bilgi edinmesine yardımcı olabilir

- PTX-3 henüz SSC yönergeleri gibi majör sepsis yönergelerine dahil edilmemiştir
- Yapılan araştırmalar sepsis biyobelirteci olarak potansiyel faydası olabileceğini desteklemektedir.
- Bazı çalışmalar da, sepsis tanısı ve prognozunu doğruluğunu için diğer biyobelirteçlerle (PTX-3 +PCT gibi) birlikte kullanılmasının değerini vurgulamışlardır.

Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial

Pietro Caironi ^{1,2}, Serge Masson ³, Tommaso Mauri ², Barbara Bottazzi ¹, Roberto Leone ¹, Michela Magnoli ³, Simona Barlera ³, Filippo Mamprin ³, Andrea Fedele ⁶, Alberto Mantovani ^{4,7}, Gianni Tognoni ³, Antonio Pesenti ^{1,2}, Luciano Gattinoni ⁸, Roberto Latini ³;

ALBIOS Biomarkers Study Investigators

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 27864924 PMCID: PMC5414835 DOI: 10.1111/eci.12704



- Başlangıçtaki PTX-3 seviyeleri yüksek (72 ng/mL) bulunmuş
- Organ disfonksiyonunun şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuş (p < 0,001).
- PTX-3 seviyelerinde 1. günden 7. güne düşüş saptanmış. Bu düşüş septik şoklu hastalarda daha az belirginmiş (p = 0,0004).

Ek olarak,

«7. gündeki PTX-3 seviyelerini 90 günlük mortalitenin bir öngörücüsü olarak tanımladı.»

«PTX-3'ü daha düşük olan hastaların 90 günlük mortalite riski daha yüksekti.»

1. Erken dönemdeki yüksek PTX-3 seviyeleri daha sonraki organ yetmezliklerinin göstergesiydi
2. PTX-3 seviyelerindeki daha az bir azalma, şiddetli sepsis ve septik şokta artan mortalite riskiyle bağlantılıydı.

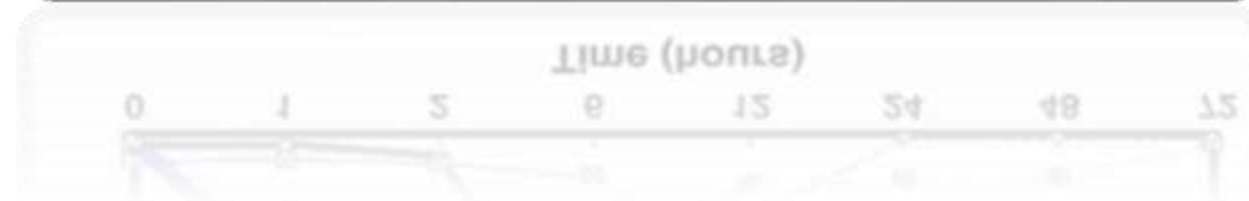
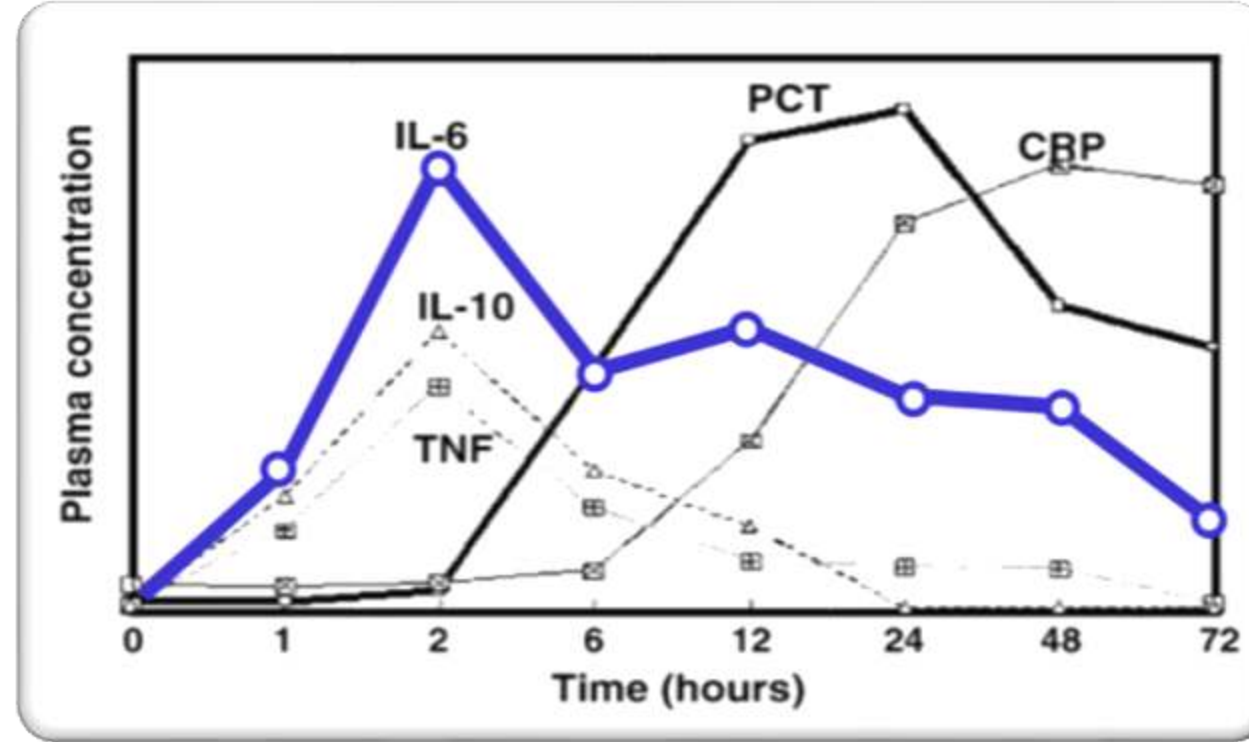
- Çok merkezli bir çalışma
- PTX-3'ün klinik ve prognostik değeri araştırılmış
- Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konmuş 958 hastadan oluşan bir kohort
- Hastalara sıvı resüsitasyonu için albümin veya kristaloidler verilmiş.
- Plazma PTX-3 seviyeleri, randomizasyondan sonraki 1, 2 ve 7. günlerde ölçülmüş

İnterlökin-6 (IL-6)

- 1986'da keşfedildi
- *Monositler ve makrofajlar* gibi **immun** hücreleri ile *fibroblastlar ve endotel hücreleri* gibi **non immun** hücreler tarafından üretilen bir sitokindir.
- Normal serum konsantrasyonları 1-25 pg/mL arasındadır.
- Sepsis durumunda 1 ng/mL'yi aşabilir.
- Erken bir inflamatuvar aracı olarak IL-6, T ve B lenfositlerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını kolaylaştırır

IL-6

- Akut faz proteinlerinin sentezini ve salgılanmasını uyarır ve inflamatuvar yanıtın sonraki **2 saat içinde** pik yapar.
- Enfeksiyonlara CRP ve PCT'den daha hızlı yanıt verir.



Int J Clin Exp Med 2015;8(9):15238-15245
www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0012920

Original Article

Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis

Tieying Hou¹, Dehong Huang², Rong Zeng³, Zhiming Ye⁴, Yu Zhang⁵

2015'de yapılan sistematik bir derleme ve meta-analiz:

IL-6 **sepsis tanısında** %80 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahiptir.

«Bu çalışma, IL-6'nın sepsis teşhisinde yüksek doğruluk payına sahip olduğunu belirtmektedir».

Hou T et al. 2015



Systematic Review

Reliability of IL-6 Alone and in Combination for Diagnosis of Late Onset Sepsis: A Systematic Review

Julia Eichberger¹, Elisabeth Resch^{1,2} and Bernhard Resch^{1,2,*}

Children 2024, 11, 486. <https://doi.org/10.3390/children11040486>

Neonatal sepsiste IL-6'nin tanısal değeri üzerine yapılan sistematik derleme:

Tek başına kullanımı&diğer biyobelirteçlerle kombinasyonu

«IL-6'nın sepsis tanısında önemli bir belirteç olmakla birlikte diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımının tanısal doğruluğu artırabileceği görülmektedir.»

Eichberger, J. 2024

İnterlökin-6 Potansiyel Septik Hastaların Değerlendirilmesi Sırasında Hekimin Kararına Eklendiğinde Enfeksiyon Tanımlamasını İyileştirir

Original Contribution

Interleukin-6 improves infection identification when added to physician judgment during evaluation of potentially septic patients



Daniel J. Henning, MD^{a,*}, M. Kennedy Hall, MD^a, Bjorn K. Watsjold, MD^a, Pavan K. Bhatraju, MD^b, Susanna Kosamo, PhD^b, Nathan I. Shapiro, MD^c, W. Conrad Liles, MD^d, Mark M. Wurfel, MD^b

Table 3

Comparison of physician judgment and combined models by diagnostic certainty strata

Diagnostic certainty	n	Infection (%)	Model	AUC	95% CI
High	156	80 (51.3)	Physician Judgment	0.86	0.81–0.90
			Physician and IL-6	0.88	0.83–0.93
Moderate	95	50 (52.6)	Physician Judgment	0.76	0.68–0.83
			Physician and IL-6	0.84	0.77–0.90
Low	55	24 (43.6)	Physician Judgment	0.58	0.51–0.69
			Physician and IL-6	0.65	0.54–0.77

IL-6: %68 duyarlılık, %83 özgüllük
0,764 AUC ile «sepsis tanısını bağımsız olarak tahmin edebilir».

Sepsis yönetiminde IL-6: klinik çalışmalar

Song et al. BMC Infectious Diseases (2019) 19:603
https://doi.org/10.1186/s12879-019-4613-7

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions

Juhyun Song¹, Uzo Wani Park^{2*}, Sunwoo Moon¹, Han-Jin Uho¹, Jong-Hak Park¹, Jiyeri Jeon² and Won-Seok Choi²

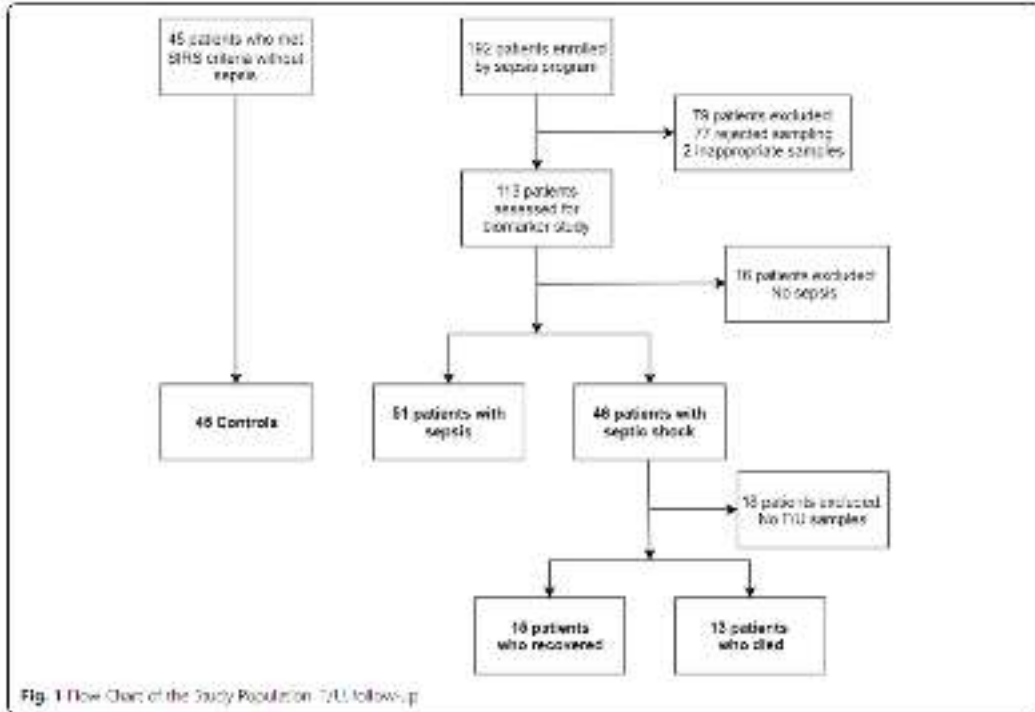


Fig. 1 Flow Chart of the Study Population: T/U follow-up

IL-6, PTX3 ve PCT'nin sepsis ve septik şok hastalarındaki klinik faydası var mı?

142 hasta çalışmaya alınmış (51 (s) - 46 (ss) - 45 (k))

Bu belirteçlerin serum konsantrasyonu, klinik tanı sonrası ilk 6 saat içinde ölçülmüş.

Çalışma, sepsis ve septik şok için cutoff değerlerini belirleyerek, IL-6 düzeylerinin iki durum arasında etkili bir şekilde ayırım yapabileceğini göstermiştir

Eğri Altındaki Alan Olarak Sunulan Biyobelirteçler Arasındaki Ayırım Kapasitelerinin Karşılaştırılması (%95 CI)

Table 2 Comparisons of the Discriminating Capacities between Biomarkers Presented as Areas Under the Curve (95% CI)

Severity							C reactive protein
>Sepsis (n = 97)							0.77 (0.70–0.85) P < 0.001
Septic shock (n = 46)							0.53 (0.42–0.65) P = 0.003
CI confidence interval							

Table 3 Diagnostic Value of Interleukin-6 and Pentraxin 3 for Patients with Sepsis and Septic Shock

Biomarker	Severity	AUC (95% CI)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value
IL-6 (pg/mL)	Sepsis	0.89 (0.83–0.94)	52.60	80.4	88.9	< 0.001
	Septic shock	0.80 (0.71–0.89)	348.92	76.1	78.4	< 0.001
PTX3 (ng/mL)	Sepsis	0.84 (0.78–0.91)	15.10	76.3	80.0	< 0.001
	Septic shock	0.70 (0.60–0.81)	58.28	56.5	76.5	0.001

AUC area under the curve, CI confidence interval, IL-6 interleukin-6, PTX3 pentraxin 3

High-Mobility Group Box 1 (HMGB1)

- Bu proteinler, PAGE'deki yüksek hareketlilikleri nedeniyle "yüksek hareketlilik grubu" (HMG) proteinleri olarak adlandırılır.
- Çekirdekte en bol bulunan ikinci protein olan HMGB1 (amfoterin) memeli hücrelerinde ve dokularında yaygın olarak ifade edilir.
- Normalde, HMGB1 esas olarak çekirdekte bulunur ve kromatine bağlanır.
- Çeşitli stres koşullarında HMGB1 çekirdekten sitoplazmaya ve daha sonra hücre dışı boşluğa geçer.
- Enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak, hücrelerin dışına pasif olarak salınabilir.
- Burada inflamasyon ve immun reaksiyonlara aracılık etmek için hasarla ilişkili moleküler patternler (DAMP'ler) olarak işlev görürler.

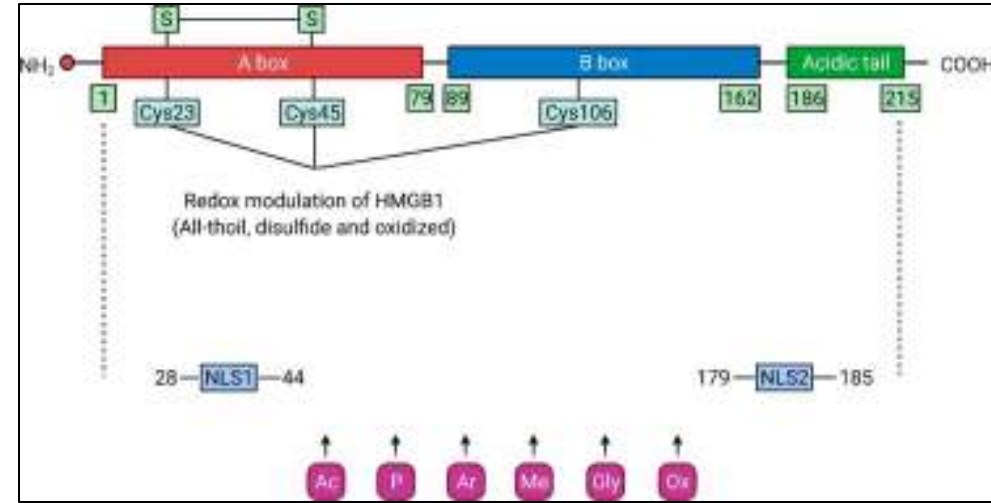
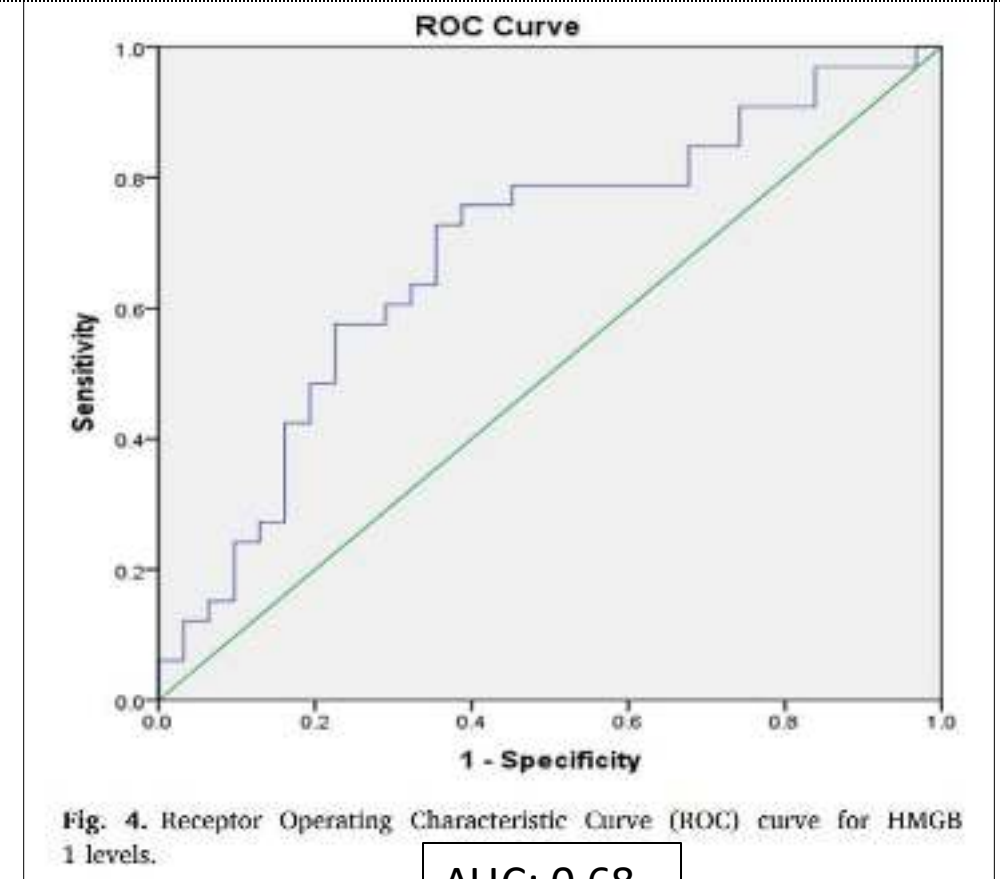


Fig. 1: The structure and modification of HMGB1.

- 2023 yılında yapılan bir çalışma:
- Sepsisli hastalar (n=66) (YBÜ)
 - ort.2.1442 ng/ml plazma HMGB1 seviyesi
- Sağlıklı bireyler (n=78) (Kan donörleri)
 - ort. 0.62141 ng/ml plazma HMGB1 seviyesi
- $p < 0,05$
- HMGB1'in sepsis teşhisinde duyarlılığı %75.8, özgüllüğü %41.3
- «HMGB1 sepsis tanısında *yardımcı* bir biyobelirteç olabilecektir.»

Bu biyobelirteçlerin rutin uygulamada klinik faydasını belirlemek için daha fazla doğrulama ve daha büyük ölçekli çalışmalar gereklidir.



AUC: 0,68

Ma, K.; Zhang, Y.; Hao, J.; Zhao, J.; Qi, Y.; Liu, C. Correlation Analysis of Systemic Immune Inflammatory Index, Serum IL-35 and HMGB-1 with the Severity and Prognosis of Sepsis. Pak. J. Med. Sci. **2023**, 39, 497.

Sepsisin Şiddeti ve Prognozu ile Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks (SII), Serum IL-35 ve HMGB-1 Arasındaki İlişkinin Analizi

- Hastalığın **ne kadar ağır** geçtiği ve hastanın **hayatta kalıp kalmayacağı ile** ne kadar bağlantılı?
 - SII (Systemic Immune Inflammatory Index)
 - IL-35
 - HMGB-1
- 209 sepsis hastası
- 28 gün sonra hayatta kalanlar ve ölenler olarak iki gruba ayrılmış.

- SII, IL-35 ve HMGB-1 düzeylerinin
 - **sepsis şiddetiyle** anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği ($p < 0,05$)
 - **sepsis hastalarının prognozuyla** anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği ($p < 0,05$) görülmüş.

«SII, IL-35 ve HMGB-1 düzeyleri, sepsisin ne kadar ağır olduğunu ve hastanın iyileşip iyileşemeyeceğini öngörmekte faydalı biyobelirteçlerdir.»

PSP (Pancreatic Stone Protein)

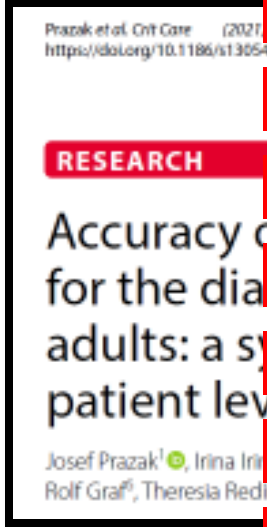
- **PSP**, pankreas asiner hücreleri tarafından salgılanan akut faz reaktanıdır.
- Enfeksiyon sonrasında hızla yükselir
- Erken tanı ve zamanında tedavi için bir temel oluşturur.

- Tanısal Doğruluk
 - AUC: 0,75
 - Duyarlılık: %77–86
 - Özgüllük: %73–78
- Güçlü Yönler
 - Enfeksiyondan sonra hızlı artış
 - Sepsis izlemesi için yararlı
- Sınırlamalar
 - Sınırlı klinik çalışmalar
 - Değişken tepki süresi

CENTRAL ve MEDLINE (1966–March 2019)

Toplam 44 makalenin 5'i değerlendirilmiş: 631 olgu (479 YBÜ, 152 Acil)

371 enfeksiyonlu, 260 enfeksiyonsuz....



- ✓ Bu çalışmadan sağlanan veriler, PSP'nin hastanede yatan hastalarda enfeksiyonu tespit etmek için umut vadeden bir biyobelirteç olduğunu doğrulamaktadır.
- ✓ Cutoff değeri 44.18 ng/ml alınırsa PSP, (5 makalede) CRP veya PCT'den daha iyi performans göstermektedir.
- ✓ PSP'nin CRP ile kombinasyonu doğruluğunu daha da artırmaktadır.

44.18 ng/ml
(CI: 0.78–0.85)

• PSP Değerleri

- Enfekte Hastalar: 58.25 (IQR: 15.85–120) mg/l
- Enfekte Olmayan Hastalar: 0.15 (IQR: 0.08–0.5) ng/ml

• C-Reaktif Protein (CRP)

- Enfekte Hastalar: 58.25 (IQR: 15.85–120) mg/l
- Enfekte Olmayan Hastalar: 0.15 (IQR: 0.08–0.5) ng/ml

• Prokalsitonin (PCT):

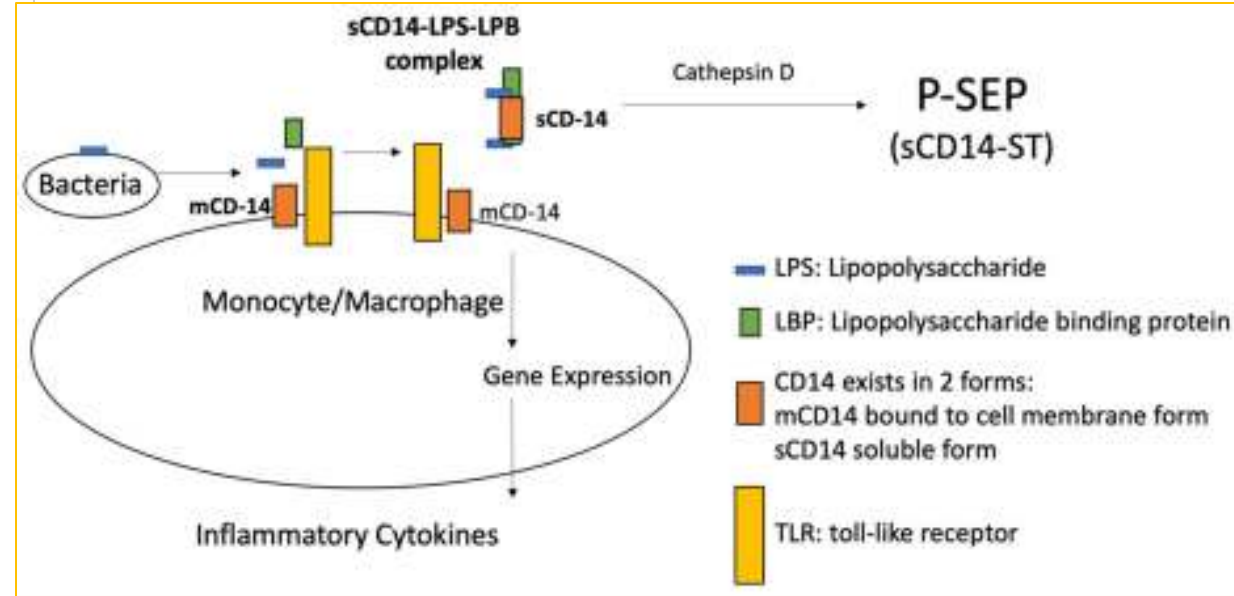
- Enfekte Hastalar: 0.9 (IQR: 0.29–4.4) ng/ml
- Enfekte Olmayan Hastalar: 0.15 (IQR: 0.08–0.5) ng/ml

✓ Ancak, klinik kullanımda yararlılığını ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla ve özellikle prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

- **PSP sepsis için** umut vaat eden bir biyobelirteç
- Klinik kullanımı henüz yaygın değil
- PSP'nin sepsis biyobelirteci olarak kullanımıyla ilgili kılavuz önerisi yoktur
- PSP'nin rutin klinik uygulamada yararlılığını belirlemek ve sepsis için mevcut biyobelirteçlere kıyasla duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek **için daha fazla araştırmaya ihtiyaç** vardır

Presepsin (sCD14)

- CD14, membrana bağlı (mCD14) ve çözümlü bir form (**sCD14**) olmak üzere iki formda bulunur.
- CD14, fagositlerin membranında LPS ve LPS bağlayıcı proteinden oluşan kompleksler için bir reseptördür.
- Birincil işlevi inflammatuar kaskadın aktivasyonudur.
- sCD14-ST alt tipinin N-terminal parçasına **presepsin** denir.
- Yeni bir immun biyobelirteçtir.
- Makrofajlar ve monosit hücrelerinden salınır.
- Sağlıklı deneklerde presepsin düzeyleri $<6 \mu\text{g/L}$ 'dir.
- Sepsis sırasında önemli ölçüde artar ve bu artış patolojinin şiddetiyle ilişkilidir.



- PCT ile karşılaştırıldığında, presepsin düzeyleri 2 saat içinde hızla artar
- 3 saatte zirve yapar
- 4-8 saatte düşer.
- Bu nedenle, **presepsin sepsisin erken biyobelirtecidir.**



- Özgüllük düşük
 - Sepsis
 - Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği
 - Karaciğer hastalıkları (siroz)
 - Dekompanse diabetes mellitus
- gibi durumlarda seviyeleri önemli ölçüde artar.
- Presepsin her zaman klinik verilerle birlikte kullanılmalıdır.

- Araştırmalar ortaya koymuřtur ki,
 - 946 ng/L'yi aşan **presepsin** düzeyleri Gram negatif bakteriyel sepsis ile ilişkilidir.
 - 600 ng/L'lik bir cutoff değeri Gram pozitif ve Gram negatif enfeksiyonlar arasında ayırım yapmada etkisizdir.

**POTENTIAL VALUE OF PRESEPSIN GUIDANCE IN SHORTENING
ANTIBIOTIC THERAPY IN SEPTIC PATIENTS: A MULTICENTER,
PROSPECTIVE COHORT TRIAL**

Hongli Xiao,* Guoxing Wang,* Yan Wang,* Zhimin Tan,* Xuelian Sun,* Jie Zhou,*
Meili Duan † Devuan Zhi † Ziren Tang ‡ Chenchen Han ‡ Guoqiang Zhang §

- **Çok merkezli prospektif kohort çalışması**
- «Septik şoklu hastalarda presepsin rehberliğinde antibiyotik tedavisini güvenli bir şekilde kısaltabilir miyiz?»
- 656 hasta, iki gruba ayrılmış: (antibiyotiklerin presepsin seviyelerine göre kesildiği bir presepsin grubu ve standart yönergeleri izleyen bir kontrol grubu)
- SONUÇ:
 - Presepsin grubu daha fazla antibiyotiksiz güne sahiptir.
 - Hastanede kalış süresi ve maliyeti azalmıştır ($p < 0,001$).
 - Gruplar arasında mortalite, tekrarlayan enfeksiyonlar veya organ yetmezliği açısından anlamlı fark olmamıştır.

Presepsin

Tanı metodları

- Kemilüminesans enzim immünoassay (CLEIA)
- PATHFAST sistem (Okamura and Yokoi 2011), point of care test

Klinik Önem

Bakteriyel sepsisin erken tanısı
Antibiyotik tedavi kararlarını optimize etme

Güçlü Yönler

Hızlı yanıt
Gram-negatif sepsisle özgül ilişki

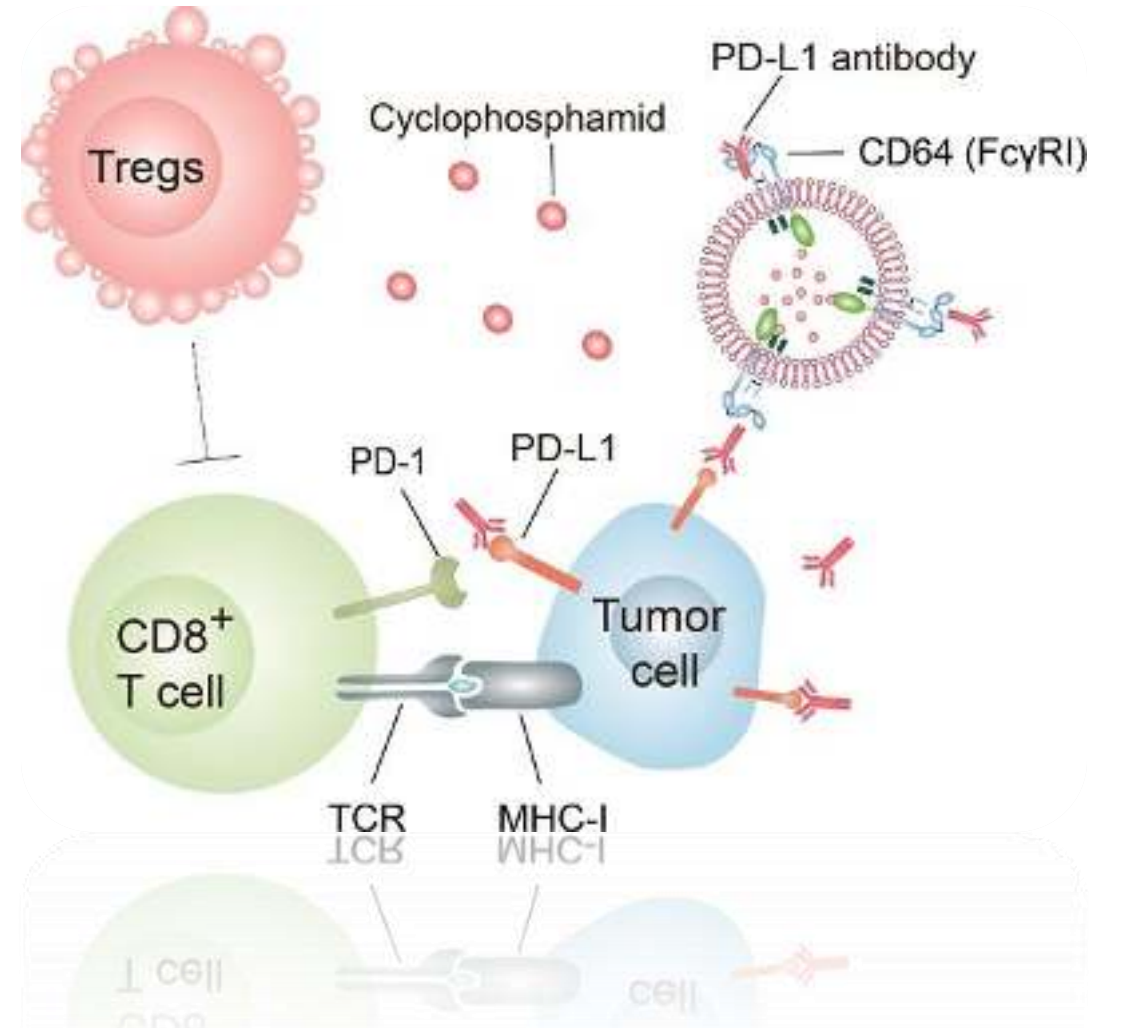
Sınırlamalar

Pahalı test
Bazı bölgelerde sınırlı bulunabilirlik

Presepsin henüz yaygın olarak kullanılmasa da,
→ bakteriyel sepsis teşhisinde
→ antibiyotik tedavi kararlarına rehberlik etmede
→ sepsis prognozunu değerlendirmede
yararlı olabilir.....

CD64 (Cluster of Differentiation 64)

- CD64, immünoglobulin G'nin Fc parçası için tip I reseptörü
- Monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerin yüzeyinde sürekli olarak ifade edilir
- Bakteriyel fagositoza aracılık eder.



Yanıt Süresi	Enfeksiyondan sonra 6-8 saat içinde yükselir
Tanısal Doğruluk	AUC: 0,94, %95 CI [0,91–0,96] Duyarlılık: %88, %95 CI [81–92%] Özgüllük: %88, %95 CI [83–91%]
Klinik Önem	Acil servis ve yoğun bakımda sepsis'in erken tanısı
Güçlü Yönler	Yüksek duyarlılık ve özgüllük Yaygın olarak çalışılmış
Sınırlamalar	Pahalı test (Flow sitometri, FIA) Rutin klinik uygulamada sınırlı kullanım

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis



Shan Cong, Tiangang Ma, Xin Di, Chang Tian, Min Zhao and Ke Wang*

Meta analiz için 10.026 makalenin 300'ü seçilmiş → 54 tane çalışmaya dahil edilmiş → 9.842 katılımcı → olguların %54,8'i SEPSİS

Bunlardan **20 çalışma CD64 ile ilgili.....**



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis



Shan Cong, Tiangang Ma, Xin Di, Chang Tian, Min Zhao and Ke Wang*

Table 2 Subgroup analysis of CD64 in the diagnosis of sepsis

category	studies	SEN (95% CI)	SPE (95%CI)	DOR (95% CI)	AUC (95% CI)	SEN-I ² (%)	SPE-I ² (%)
overall	19	0.89 [0.82, 0.93]	0.88 [0.84,0.92]	59 [30, 115]	0.94 [0.91,0.96]	90.39	76.03
subgroup analysis based on sample size							
size≥100	8				1 [0.88,0.93]	91.53	78.72
size< 100	11				5 [0.93,0.97]	62.09	13.49
subgroup analysis based on country							
China	6				2 [0.89, 0.94]	49.79	0.00
non-China	13				4 [0.92, 0.96]	92.42	83.07
subgroup analysis based on patient type							
ICU	13				4 [0.92, 0.96]	93.18	78.96
non-ICU	4					-	-
subgroup analysis based on assay method							
FMC	16	0.87 [0.82, 0.91]	0.88 [0.83,0.91]	50 [27, 96]	0.94 [0.91, 0.96]	86.71	71.13

CD64

Duyarlılık: %89 (95% CI, 0,81-0,92),

Özgüllük: %88 (95% CI, 0,83-0,91)

AUC: 0,94 (95% CI, 0,91-0,96)

RESEARCH

Open Access



Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis

Chun-Fu Yeh^{1,2}, Chin-Chieh Wu³, Su-Hsun Liu^{4,5} and Kuan-Fu Chen^{1,6,7*}

Abstract

Background: Neutrophil CD64 is widely described as an accurate biomarker for the diagnosis of infection in patients with septic syndrome. We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of neutrophil CD64, comparing it with C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) for the diagnosis of infection in adult patients with septic syndrome, based on sepsis-2 criteria. We searched the PubMed and Embase databases and Google Scholar. Original studies reporting the performance of neutrophil CD64 for sepsis diagnosis in adult patients were retained. The pooled sensitivity, specificity, diagnostic odds ratio (DOR), and hierarchical summary receiver operating characteristic (SROC) curve were calculated.

Results: We included 14 studies (2471 patients) from 2006 to 2017 in the meta-analysis. The pooled sensitivity and specificity of neutrophil CD64 for diagnosing infection in adult patients with septic syndrome were 0.87 (95% CI 0.80–0.92) and 0.89 (95% CI 0.82–0.93), respectively. The area under the SROC curve and the DOR were 0.94 (95% CI 0.92–0.96) and 53 (95% CI 22–128), respectively. There was significant heterogeneity between the studies included.

Subgroup analyses showed that this heterogeneity was due to differences in sample size and the proportions of patients with sepsis included in the studies. Six studies (927 patients) compared neutrophil CD64 and CRP determinations, and six studies (744 patients) compared neutrophil CD64 and PCT determinations. The area under the SROC curve was larger for neutrophil CD64 than for CRP (0.89 [95% CI 0.87–0.92] vs. 0.84 [95% CI 0.80–0.88], $P < 0.05$) or PCT (0.89 [95% CI 0.84–0.95] vs. 0.84 [95% CI 0.79–0.89], $P < 0.05$).

Conclusions: In adult patients with septic syndrome, neutrophil CD64 levels are an excellent biomarker with moderate accuracy outperforming both CRP and PCT determinations.

Keywords: Sepsis, Biomarker, Neutrophil CD64, Meta-analysis

- 2006- 2017 yıllarını kapsayan SİSTEMATİK REVIEW ve METAANALİZ
- 14 çalışma
- 247 hasta
- Çalışmada CD64'ün klinik faydası değerlendirilmiş
- Duyarlılık (Birleşik): %87
- Özgüllük (Birleşik): %89
- AUC: 0,94

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar;

1. Nötrofil **CD64** düzeyinin sepsis-2 kriterlerine göre sepsisli hastalarda etkili bir tanısal biyobelirteçtir.
2. Daha ileri analizler, nötrofil CD64'ün CRP ve PCT'den daha iyi olduğunu göstermiştir.
3. Nötrofil CD64 düzeyinin sepsis-3 kriterlerine göre enfeksiyon tanısı için etkili bir biyobelirteç olduğunu doğrulamak için **ek çalışmalara ihtiyaç vardır.**

Clinical Trials Study

Diagnostic performance of Neutrophil CD64 index, procalcitonin, and C-reactive protein for early sepsis in hematological patients

Yu-Xi Shang, Zhi Zheng, Min Wang, Hui-Xia Guo, Yi-Juan Chen, Yue Wu, Xing Li, Qian Li, Jian-Ying Cui, Xiao-Xiao Ren, Li-Ru Wang

2014- 2018 yılları arasında yapılmış prospektif bir çalışma

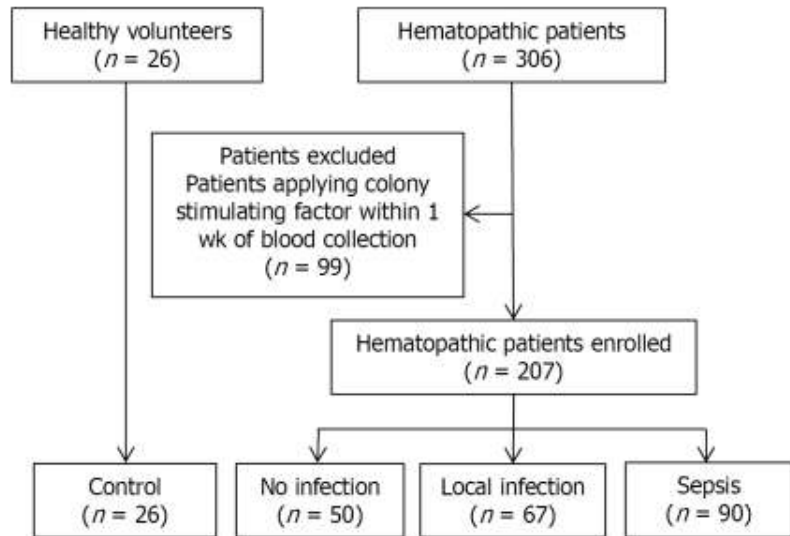


Figure 2 Consort diagram of the study.

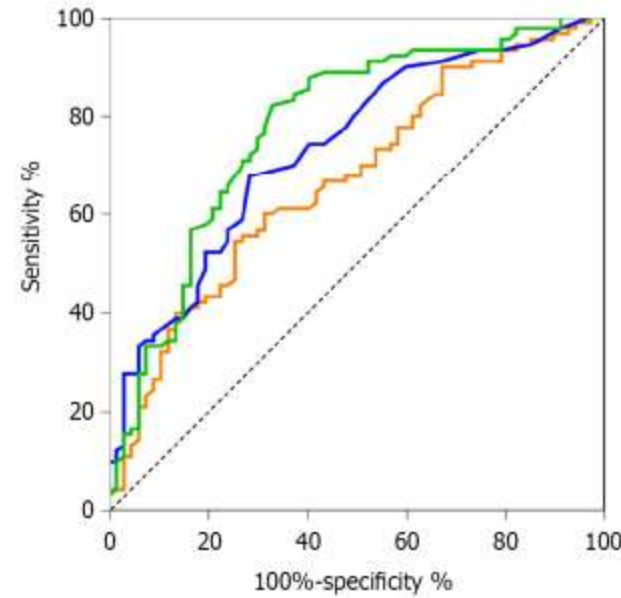


Figure 1 Receiver-operating characteristic curves comparing nCD64 index, procalcitonin, and high-sensitivity C-reactive protein to predict early sepsis in hematological patients

Enfekte olmayan ($0,74 \pm 0,26$), lokal olarak enfekte ($1,47 \pm 1,10$) ve sepsis ($2,62 \pm 1,60$) grupları arasında nCD64 indeksinde bir fark vardı ($p < 0,001$).

Sepsis ve lokal enfekte grup arasındaki fark olarak değerlendirilen nCD64 indeksinin tanı eğrisi altındaki alan 0,777 idi PCT (0,735) ve hs-CRP (0,670).

nCD64'nin PPV ve NPV oranları PCT veya hs-CRP'den daha iyiydi.

Table 3 Diagnostic value of the neutrophil CD64 index, procalcitonin, and high-sensitivity C-reactive protein for early sepsis in hematological patients

Indicator	AUC	Best cutoff	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio	
					Positive	Negative
nCD64 index	77.7%	1.465	82.3%	67.2%	2.51	0.26
PCT (ng/mL)	73.5%	0.175	67.8%	71.6%	2.39	0.43
hs-CRP* (mg/L)	67.0%	69.8	54.4%	74.6%	2.18	0.60

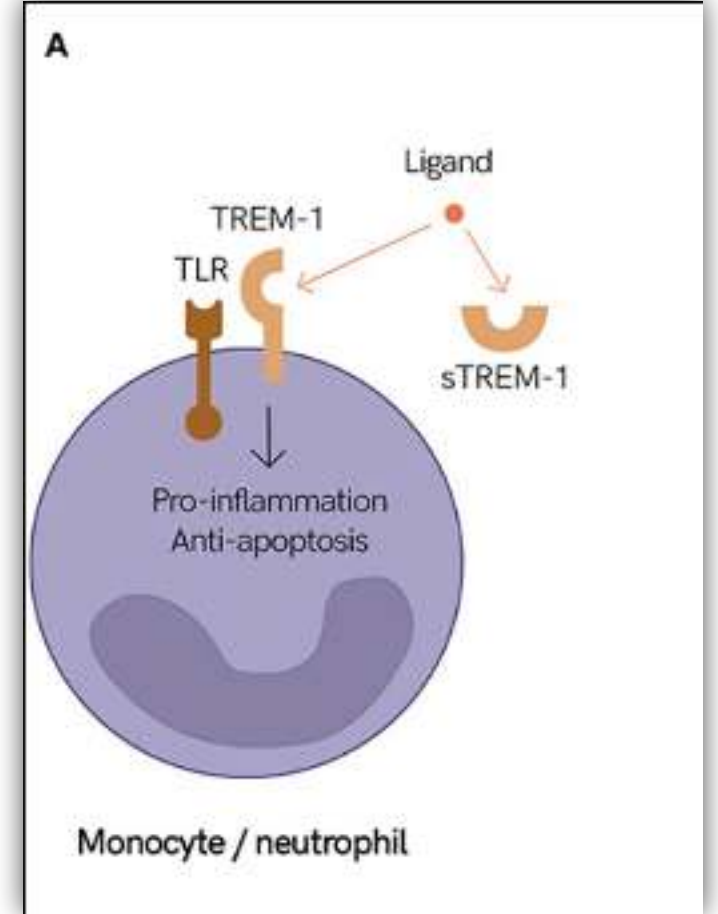
Bu çalışmadan elde edilen veriler, nötrofil CD64 (nCD64) indeksinin hematolojik hastalarda sepsis'in erken teşhisi için kullanılabileceğini göstermektedir.

Miyeloid Hücrelerde Eksprese olan Çözünür Tetikleyici Reseptör-1 (sTREM-1)



(Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1)



- sTREM-1, nötrofillerin, olgun monositlerin ve makrofajların yüzeyinde ifade edilen bir glikoproteindir.
- Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar sTREM-1'de artışa neden olur
- sTREM-1, serum, plevral efüzyon, balgam ve idrar gibi vücut sıvılarında ölçülebilirliği nedeniyle enfeksiyonlar için umut vadeden bir biyobelirteçtir.



Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis

Qin Qin  , Lianjing Liang, Yiqin Xia

Mart 2021'den önce yayınlanan makaleler(PubMed, Web of Science, EMBASE, Medline ve Google Scholar).
183 adet konuyla ilgili makale → 50 fulltext → 21 seçilen
17 makale SIRS_ sepsis ayrımı için incelenmiş
5 makale 28 günlük yaşam tahmini için incelenmiş

sTREM-1, sepsisi SIRS'den ayırt etmek için

Duyarlılık: (yüksek) %85 (95% CI (0,76–0,91))

Özgüllük: (orta) %79 (95% CI (0,70–0,86))

AUC: 0,89

Bu çalışma, dolaşımdaki **sTREM-1**'in sepsiste tanısal ve prognostik prediktif değerler gösterdiğini ileri sürmüştür.

sTREM-1, prognostik prediktif değeri için

Duyarlılık: (yüksek) %80 (95% CI (0,66–0,89))

Özgüllük: (orta) %75 (95% CI (0,69–0,81))

AUC: 0,82

Cao, C., Gu, J. & Zhang, J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases. *Front. Med.* 11, 169–177 (2017).

6

infectious diseases to understand its interactions during

frontiers | Frontiers in Pediatrics

TYPE Systematic Review
PUBLISHED 22 July 2022
DOI 10.3389/fped.2022.929665

Check for updates

Conclusion

sTREM-1 klinik uygulamada henüz yaygın olarak benimsenmemiştir...

Klinik faydasını belirlemek ve rutin sepsis yönetiminde kullanımını standartlaştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır...

zhuhui1985@16

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to

improve diagnostic accuracy.

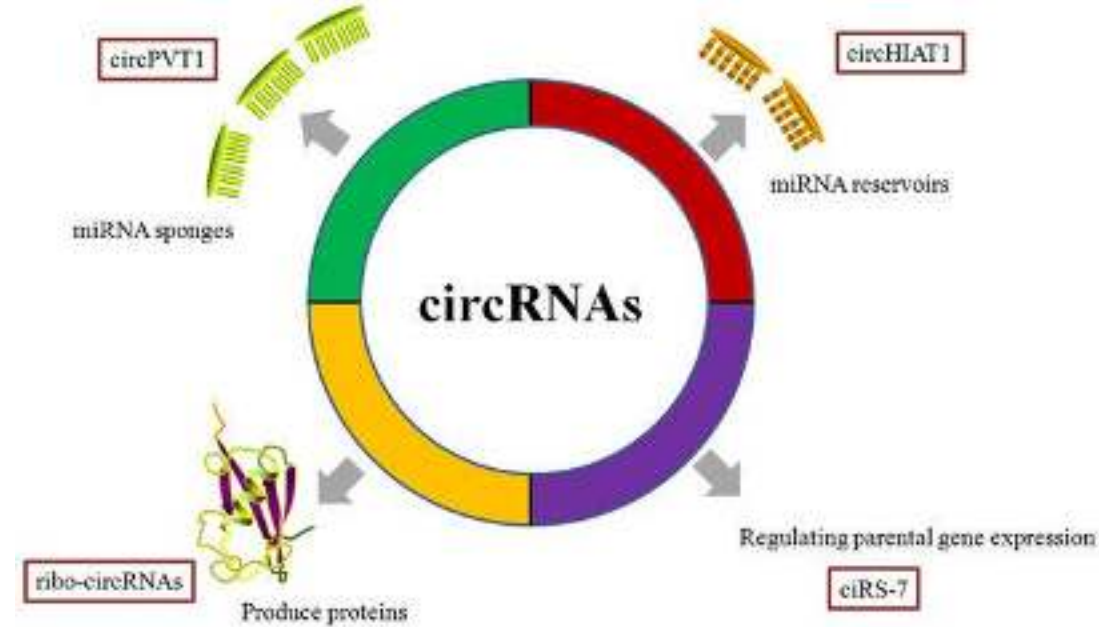


Yeni Tanısal Biyobelirteçler

Sirküler RNAlar (circRNAs)



- circRNA'lar, baş ve son uçları birleştirilmiş, kapalı halka yapısına sahip, kodlamayan RNA molekülleridir.
- Bu yapı onları:
 - RNaz'lara karşı dirençli yapar: **kararlı ve uzun ömürlü** kılar.
 - Hücre dışı sıvılarda (kan, plazma, idrar) da **stabil** bulunabilirler: **biyobelirteç potansiyelleri yüksektir.**



Sepsiste circRNA'lar

1. İmmün yanıtı düzenleme:

- circRNA'lar, **mikroRNA'ları sünger gibi bağlayarak** onların hedef mRNA'lara bağlanmasını engeller (ceRNA mekanizması).

Bu sayede:

- **İnflamatuar sitokinlerin** üretimi artar (IL-6, TNF- α gibi),
- **Bağışıklık hücrelerinin aktivitesi** düzenlenir

2. Sepsiste circRNA Düzeyleri Değişir:

- Sepsisli hastalarda bazı circRNA'ların **ifade düzeyleri anlamlı şekilde artar veya azalır.**
- Bu değişim, **hastalığın tanısı, şiddeti, prognozu** ile ilişkilidir.

Örnek circRNA'lar ve Sepsis İlişkisi:

circRNA	Sepsisteki Rolü	Yorum
circHIPK3	miR-338-3p'yi süngerleyerek inflamasyonu artırabilir	Tanı ve tedavi hedefi olabilir
circC3P1	NF- κ B yolunu baskılayarak inflamasyonu azaltabilir	Anti-inflamatuar potansiyel
circRNA_089763	Nöroinflamasyonla ilişkili, sepsisle artabilir	Potansiyel nörosepsis biyobelirteci
circFADS2	LPS ile indüklenir, makrofaj aktivitesini etkiler	Erken tanı ve tedavi için izlenebilir

circRNAs

Yanıt Süresi	Tanısal Doğruluk	Tanı yöntemleri
circRNA'ya bağlı olarak değişir	AUC: 0,78, %95 CI [0,63–0,92] Duyarlılık: %55–59 Özgüllük: %90~95	qRT-PCR RNA-seq Northern Blotting
Klinik Önem	Güçlü Yönler	Sınırlamalar
Sepsis'in erken tanısı Sepsis'in potansiyel moleküler terapötik hedefi olması CRP ve PCT'den daha yüksek özgüllük	Sepsis için yüksek özgüllük	Sınırlı klinik çalışma Yanıt süresinin değişkenliği

Yeni Tanısal Biyobelirteçler

HOXA Distal Transkript Antisens RNA (HOTTIP)



- Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), protein kodlamayan ancak gen ekspresyonunu kontrol etmek için DNA, RNA ve proteinlerle etkileşime girebilen 200 nükleotidi aşan RNA molekülleridir.
- lncRNA'ların disregülasyonu, sepsiste Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'nun (ARDS) patogeneze önemli oranda katkıda bulunan bir faktördür.
- HOTTIP, kromozom 7q15.2'de bulunan bir lncRNA'dır.
- Bu, inflamasyonla ilişkili bir gen olarak tanımlanmıştır.
- HOTTIP'in artan ekspresyonu, akut gut artriti tanısı ve inflamasyon medyatörlerinin aşırı salgılanması ile ilişkilendirilmiştir.

HOTTIP

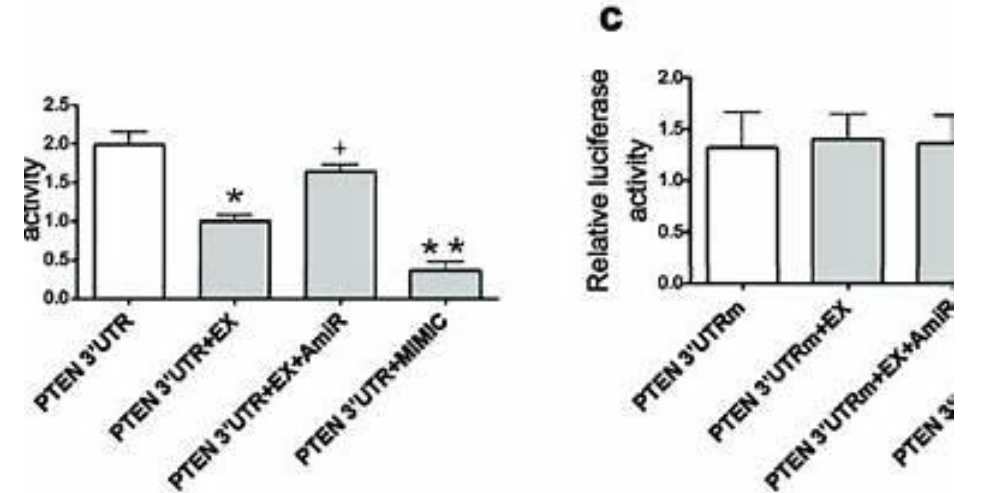
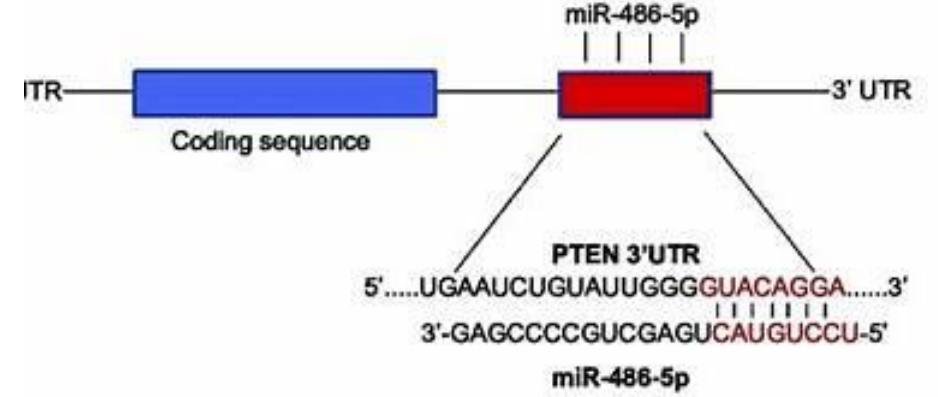
Yanıt Süresi	Tanısal Doğruluk	Tanı yöntemleri
Yanıt süresi iyi tanımlanmamıştır	AUC: 0,847 %95 CI [0,78–0,92] Sepsiste ARDS için Duyarlılık: %70~80 Özgüllük: %60~75	qRT-PCR RNA-FISH RNA-seq
Klinik Önem	Güçlü Yönler	Sınırlamalar
ARDS'li sepsisin erken tanısı CRP ve PCT'den daha yüksek AUC	Sepsis'te ARDS için yüksek özgüllük Potansiyel terapötik hedef	Sınırlı klinik çalışmalar Değişken yanıt süresi

Yeni Tanısal Biyobelirteçler

microRNA-486-5p



- MikroRNA'lar (miRNA'lar), sepsis için potansiyel biyobelirteçler olarak araştırılan küçük kodlamayan RNA'lardır.
- miR-486-5p, hücrel stres ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynarlar.
- MikroRNA'lar, baz eşleşmesi yoluyla **hedef mRNA'lar üzerinde negatif kontrol uygulayarak, endojen kodlamayan transkripsiyon sonrası düzenleyiciler** olarak rol oynar.



Sepsis ve akut akciğer hasarı (ALI) durumlarında, miR-486-5p seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir.

Bu artış, inflamatuvar yanıtı ve hücre ölümünü tetikleyerek hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunabilir.¹



Üç yıl süren bir çalışmada, 108 sepsis hastası, 60 pnömoni enfeksiyonlu hasta ve 101 sağlıklı bireyde miR-486-5p'nin serum seviyeleri değerlendirildi.

Sepsis hastalarında daha yüksek serum miR-486-5p seviyeleri olduğunu gösterdi ($p < 0,001$).

Serum miR-486-5p, sepsisi sağlıklı bireylerden ayırabildi (AUC = 0,914).

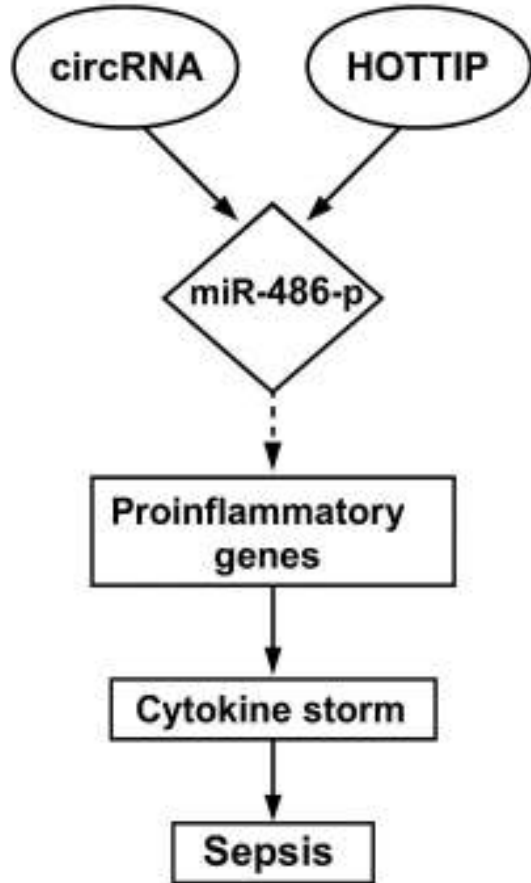
Sepsisi, pnömonililerden önemli ölçüde ayırabildi (AUC = 0,814), bu da sepsis için tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelini vurguladı.

«Bu araştırma, miR-486-5p'nin sepsis için tanısal bir biyobelirteç olabileceğini vurgulamaktadır.»²

1. Luo Q et al. MicroRNA-486-5p Promotes Acute Lung Injury via Inducing Inflammation and Apoptosis by Targeting OTUD7B. *Inflammation*. 2020;43:975-984.
2. Sun, B et al. miR-486-5p Serves as a Diagnostic Biomarker for Sepsis and Its Predictive Value for Clinical Outcomes. *J. Inflamm. Res.* 2021, 14, 3687–3695.

microRNA-486-5p

Yanıt Süresi	Tanısal Doğruluk	Tanı yöntemleri
Tepki süresi iyi tanımlanmamış, ancak enfeksiyondan sonraki birkaç saat içinde değişir	AUC: 0,914 (sepsis hastaları vs. sağlıklı denekler) AUC: 0,814 (sepsis hastaları vs. pnömoni hastaları) Duyarlılık: %72~88 Özgüllük: %84~92	qRT-PCR NGS Northern Blotting
Klinik Önem	Güçlü Yönler	Sınırlamalar
Sepsis'in erken tanısı Sepsis hastalarını pnömoni hastalarından ayırma CRP ve PCT'den daha yüksek özgüllük	Sepsis için yüksek özgüllük Sepsisi diğer enfeksiyonlardan ayırma	Sınırlı klinik çalışmalar Değişken yanıt süresi



- **microRNA-486-5p, HOTTIP** (HOXA distal transcript antisense RNA) ve **sirküler RNA'lar (circRNA'lar)**, sepsis patogenezinde önemli roller oynayan non-kodlayan RNA molekülleridir.
- Bu moleküller, inflamasyon, bağışıklık yanıtı ve hücrel sinyal yollarını düzenleyerek sepsisin gelişimine katkıda bulunurlar.

- Sepsis **tanısı, şiddetinin belirlenmesi, prognozun değerlendirilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi** gibi pek çok sorunun çözümü için biyobelirteçlere olan ihtiyaç açıktır.
- Mevcut ve yeni biyobelirteçler sepsis yönetimi için umut verse de , **hiçbir biyobelirteç mükemmel değildir ve tanı ve prognostik faydaları** değişkendir.
- Sepsis'in karmaşıklığı göz önüne alındığında, tanısal ve prognostik hassasiyeti artırmak için çoklu biyobelirteç yaklaşımı şarttır.
- Çeşitli biyobelirteçleri birleştirmek, enfeksiyona karşı konak yanıtının farklı yönlerini yakalayıarak duyarlılığı ve özgüllüğü artırabilir.



- Mevcut sınırlamaları aşmak ve
- sepsis tanısı ve tedavisine yönelik kişiselleştirilmiş yaklaşımlara ulaşmak için
- teknolojinin de entegre edildiği
- daha etkili, daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır...



Teşekkür ederim.....

