

# Olgu eşliğinde sepsisli hastaya ilk yaklaşım ve tanı

Dr. Öznur Ak

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eđitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hast ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

## The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

**Sepsis: enfeksiyona konak yanıtının bozulması ile ortaya çıkan yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu**

# Olgu

- 82 y/ E
- 04.02.2016 başvurdu.
- Şikayet: ateş, bulantı
- Özgeçmiş:
  - ✓ HT
  - ✓ 10 gün önce umblikal herni operasyonu

- Operasyondan 2 gün sonra idrar yapamama yakınması ile acile başvuruyor ve üriner sonda takılıyor.
- 1 haftadır, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma
- 2 gündür tireme ile yükselen ateş (39-40°C)

- GD orta, Őuur aŐık koopere
- **A:40°C, TA: 80/60mmHg, SS:16/dk, N:110/dk**
- Batın alt kadranda operasyon skarı
- KVAH bilateral pozitif
- Diğer sistem bulguları normal
- 2 set kan k¼lt¼r¼ ve idrar k¼lt¼r¼ alınarak empirik antibiyotik baŐlandı.

## ■ Quick SOFA kriterleri: (qSOFA)

Mental deęişiklik

Solunum sayısı  $\geq 22/dk$

Kan basıncı  $\leq 100mmHg$

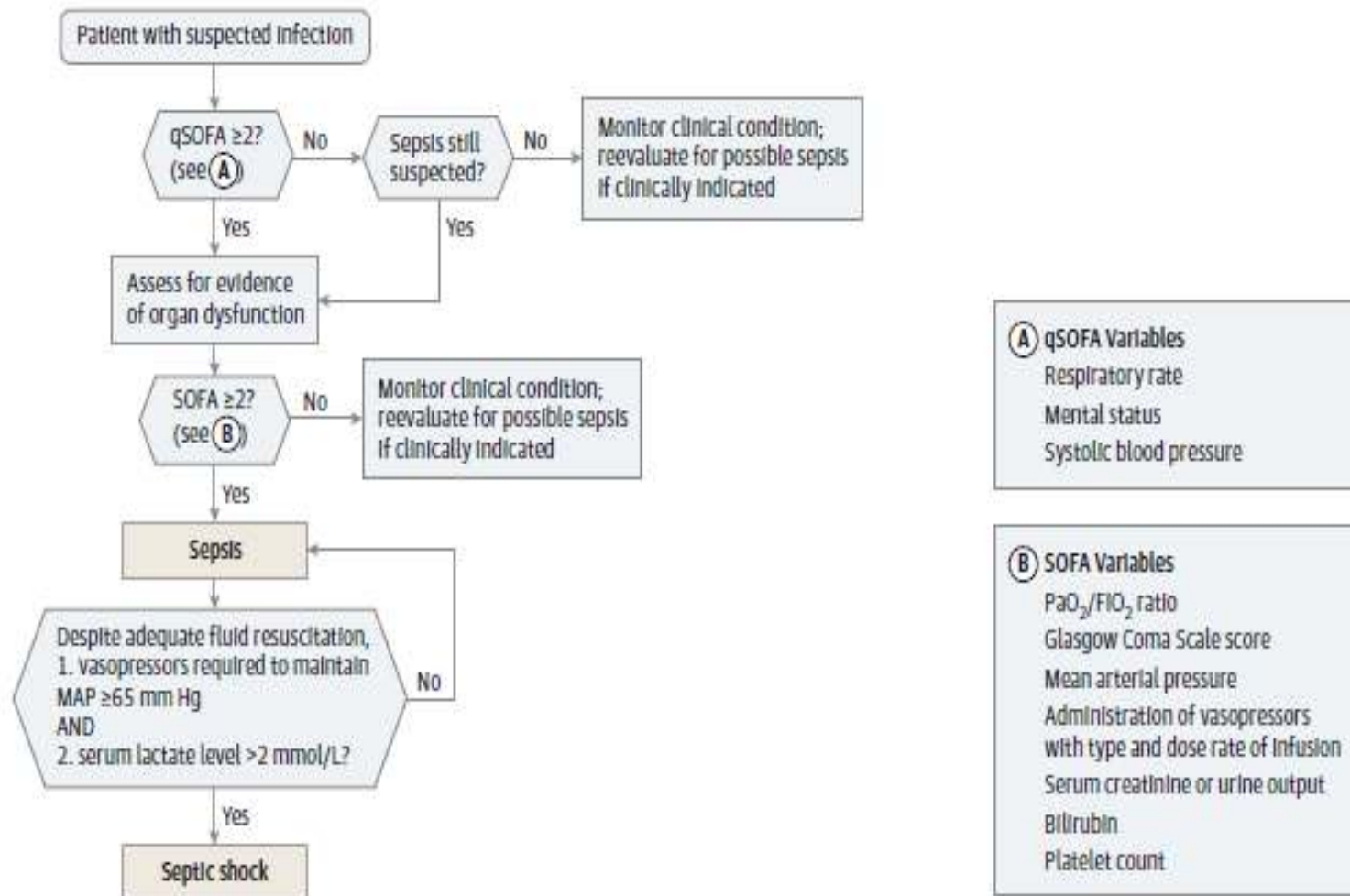
} qSOFA  $\geq 2$

➤ Her biri 1 puan

Olgumuzun qSOFA skoru: 1

# Sepsis düşünülen hastada algoritm

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



## Labaratuvar bulguları

- **WBC:46100/mm<sup>3</sup>**
- **Nötrofil:44400/mm<sup>3</sup>**
- **Hb: 11.9 gr/dl**
- **Trombosit:85000/mm<sup>3</sup>**
- **TİTde lökosit 10-15, lökosit esteraz pozitif**
- **Glukoz: 120 mg/dL**
- **Üre:112 mg/L**
- **Kreatinin:2.13 mg/dl (0.6-1.17)**
- **ALT:61 IU (0-50)**
- **AST:96 IU (0-50)**
- **Albumin: 2.9 mg/dl**
- **Total bilirubin :1 mg/dl**
- **INR:1.4**



# SOFA skoru

Sistem	0	1	2	3	4
<b>Solunum</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mm/hg	≥400	<400	<300	<200	<100
<b>Koagulasyon</b> Trombositx10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Karaciğer</b> Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
<b>Kardiyovasküler</b>	MAP≥70 mmHg	MAP<70 mmHg	Dopamin <5 veya Dobutamin	Dopamin 5.1-15 veya Epinefrin≤ 0.1 Norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin >15 veya Epinefrin> 0.1 Norepinefrin > 0.1
<b>Santral Sinir Sistemi</b> GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Böbrek</b> Kreatinin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5.0
<b>İdrar çıkışı, mL/gün</b>				<500	<200

**SOFA = 5**

- PCT: 100 ng/ml (0.1-1ng/ml)
- CRP: 178 mg/dL (0-5mg/dL)

2 kan kültürü idrar kültürü:

*GSBL pozitif E.coli (karbapenem duyarlı)*

	04.02.2016	7.2.2016	12.2.2016
WBC/mm <sup>3</sup>	<b>46100</b>	<b>27500</b>	101
Hb (g/dl)	11.9	11.4	11
Trombosit/mm <sup>3</sup>	85000	103000	325
CRP (IU/l)	<b>178</b>	119	3
PCT (ng/ml)	<b>100</b>		1.
ALT (IU/L)	61	56	29
AST(IU/L)	96	76	36
Üre (mg/dl)	112	80	62
Kreatinin (mg/dl)	2.3	0.64	0.8
Bilirubin (mg/dl)	1	0.8	1
Glukoz (mg/dl)	120	110	110
INR	1.4	1.2	
Laktat(mmol/L)	<b>4.4 (0.5-1.6)</b>		

Meropenem 14  
güne  
tamamlandı



## Special Articles

# Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

- Olası yada kanıtlanmış enfeksiyon

+

- Genel
- İnflamatuvar
- Hemodinamik
- Doku perfüzyon
- Organ disfonksiyonu



Special Articles

## Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

### Genel deęişkenler

- Ateş veya hipotermi
- Kalp atım hızı  $>90/\text{dk}$
- Takipne
- Mental deęişiklik
- Ödem veya pozitif sıvı dengesi ( $>20\text{ml}/\text{kg}/\text{gün}$ )
- Hiperglisemi  $>140/\text{mg}/\text{dl}$   
(DM yokluęunda)

### İnflamatuvar değişkenler

- Lökositoz ( $>12000/\text{mm}^3$ )
- Lökopeni ( $< 4000/\text{mm}^3$ )
- $>\%10$  band formu
- **CRP**  $> 2 \text{ SD}$
- **Prokalsitonin**  $> 2 \text{ SD}$



# Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

## Hemodinamik

- Hipotansiyon
  - Sistolik KB < 90mmHg**
  - Sistolik KB > 40mmHg azalma
  - MAP < 70mmHg**
- Miks venöz oksijen saturasyonu >% 70

## Doku perfüzyon

- **Laktat > 1mmol/L**
- Kapiller doluşta azalma veya deride renk değişikliği



Special Articles

## Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

### Organ disfonksiyonu

- Hipoksi ( $PaO_2 / FiO_2 < 300$ )
- Oligüri (500 ml/kg/gün)
- Kreatin artışı ( $>0.5\text{mg/dl}$ )
- INR  $>1.5$ , aPTT  $>60\text{sn}$
- Trombositopeni  $< 100000/\text{mm}^3$
- İleus
- Hiperbilirubinemi (total bil  $> 4\text{mg/dL}$ )

# Sepsis tanı

- Erken ve hızlı tanı

uygun tedavi başlanması

morbidite -mortalite azaltılması

hastane yatış gününün kısaltılması

- **Altın standart: kan kültürü etken izolasyonu (%30)**

En erken : 48-72 saatte pozitiflik

antibiyotik kullanan hastada

zor üreyen mikroorganizmalarda etken izolasyonu zor.



# Tanı

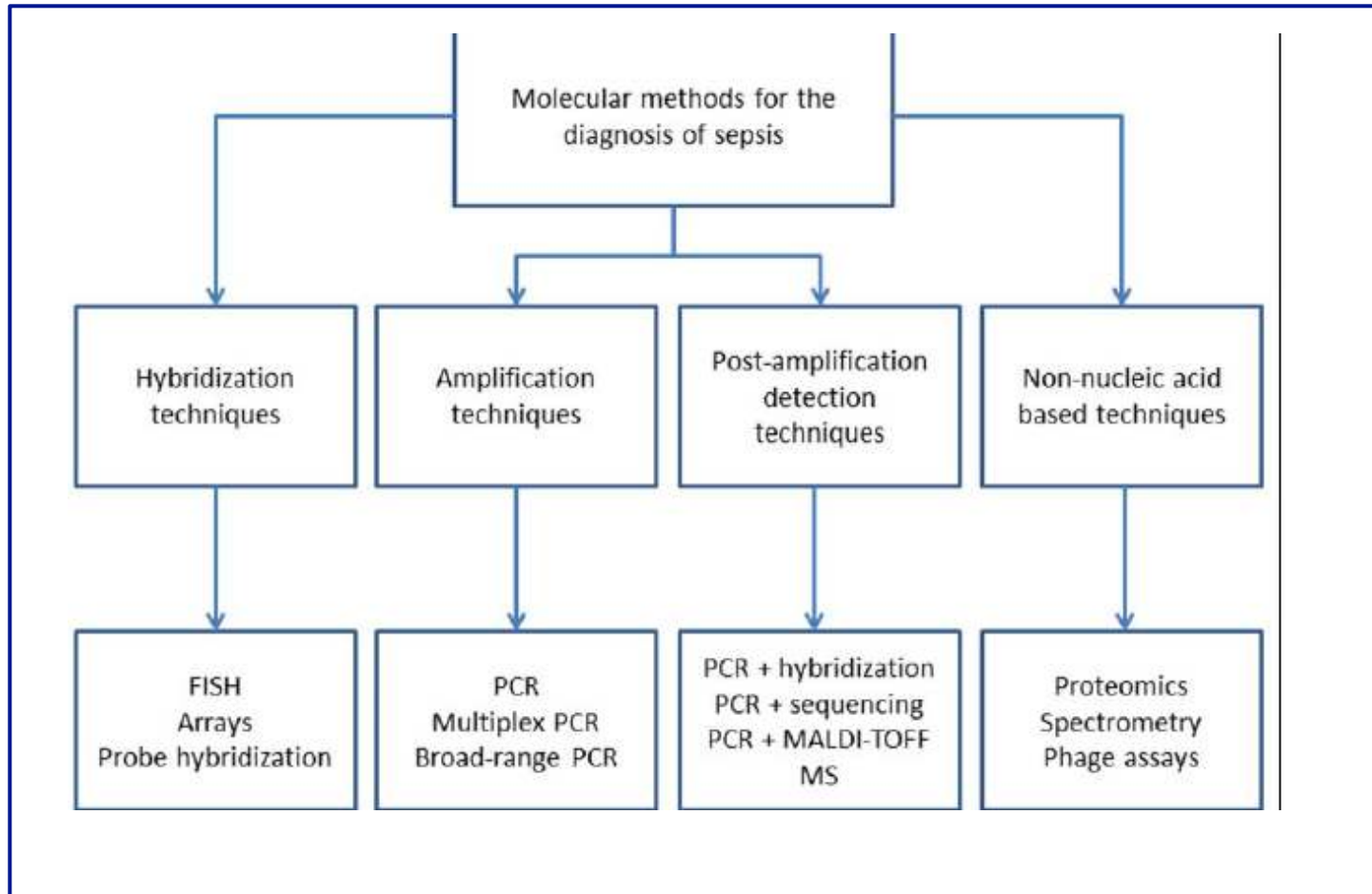
## Etken izolasyonuna yönelik testler

- Kan kültürü ve enfeksiyon odağına yönelik kültürler
- Moleküler yöntemler
  - ✓ Hibridizasyon
  - ✓ Amplifikasyon
  - ✓ Post amplifikasyon
  - ✓ Nükleik asit dışı yöntemler

## Serolojik testler (biomarker)

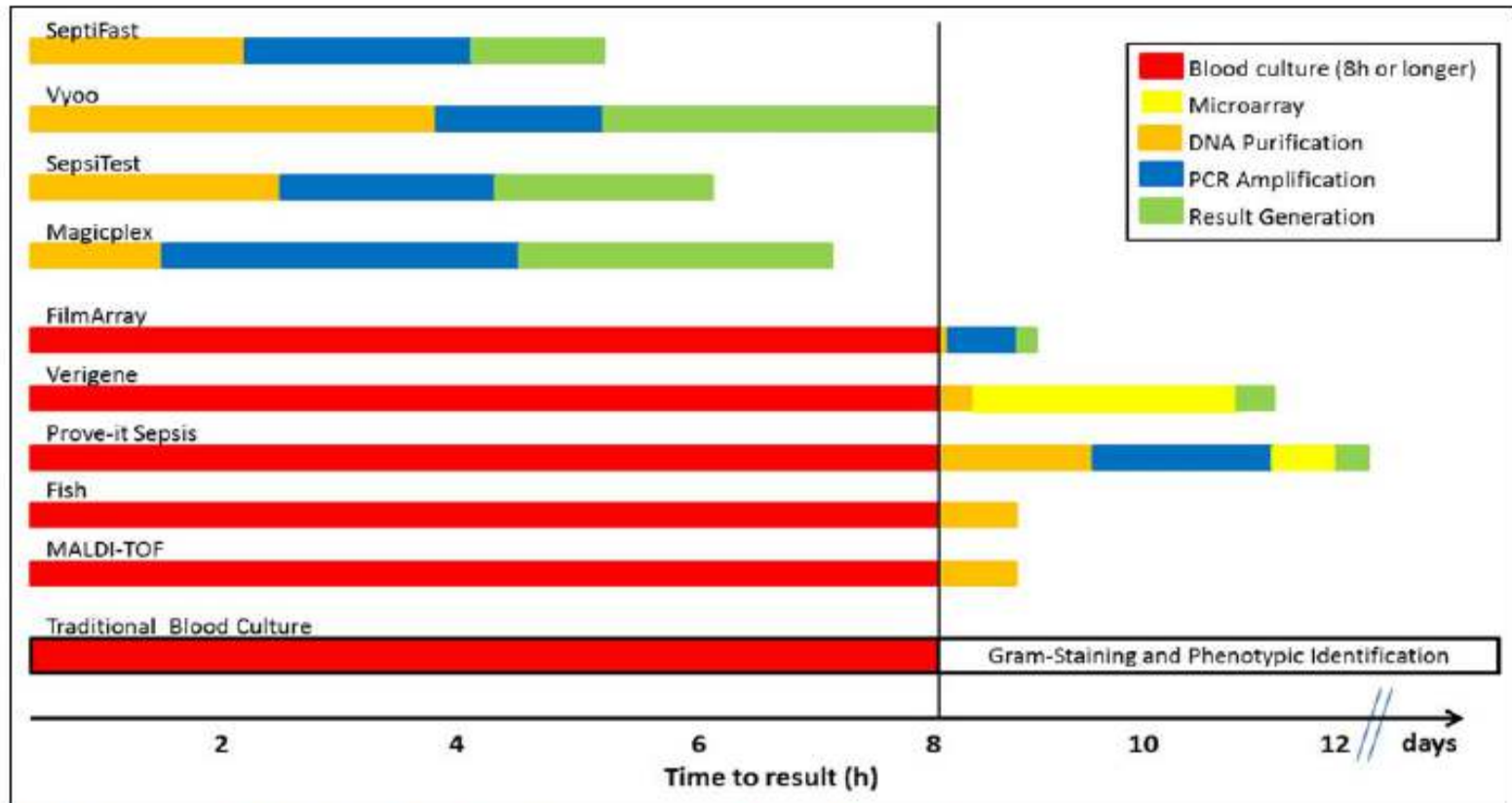
Kültür bazlı veya kandan çalışılan yöntemler

# Etkene yönelik moleküler testler



**Table 1.** Commercially available molecular assays for the diagnosis of sepsis using positive blood cultures or whole blood as sample type

Diagnostic technique		No. of pathogens detected	Sensitivity	Specificity
<b>A. Using positive blood cultures</b>				
PNA-FISH	Fluorescence-based hybridization	10	94–99	99–100
ACCU-PROBE	Chemiluminescent DNA probes (rRNA)	5	80.8–100	98.7–100
HYPLEX	Multiplex PCR plus hybridization	10 plus mec A	96–100	92.5–100
PLEX-ID BAC	Chemiluminescent DNA probes (rRNA)			
Hyplex	Multiplex PCR plus hybridization			
PLEX-ID BAC	Broad-range PCR plus electrospray ionisation mass spectrometry	>300 different pathogens	95	98.8
StaphPlex	Multiplex PCR plus microarray	1	100	95.5–100
Staph SR	Multiplex PCR assay	1 plus mecA	50–100	86.8–98.4
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry	Hundreds	76–80	96–100
Prove-it sepsis	Multiplex PCR and	mec A gene		
Verigene	Nucleic-acid-based	Sensitivite %50-100 Spesivite %86-100	92–96	n.d.
Filmarray	PCR	Sensitive or Gram-negative bacteria, resistance genes	91	n.d.
<b>B. Using whole blood</b>				
Xpert MRSA/SA	Real-time PCR	2	75–100	98.4–99.4
SeptiFast	Multiplex real time and fungal pathogen	Sensitivite %30-100 Spesivite %74-99.4	60–95	74–99
VYOO	Multiplex PCR with	us mecA, vanA/SHV, CTX-M	30–51	n.d.
SepsiTest	Broad-range PCR with sequencing	>300 pathogens	61–88.5	83.5–85.8



**Fig. 2.** Time to result of selected blood culture-dependent and blood culture-independent technologies for the diagnosis of sepsis; the vertical line indicates the duration of blood culture (fixed at 8 h or longer for this figure)

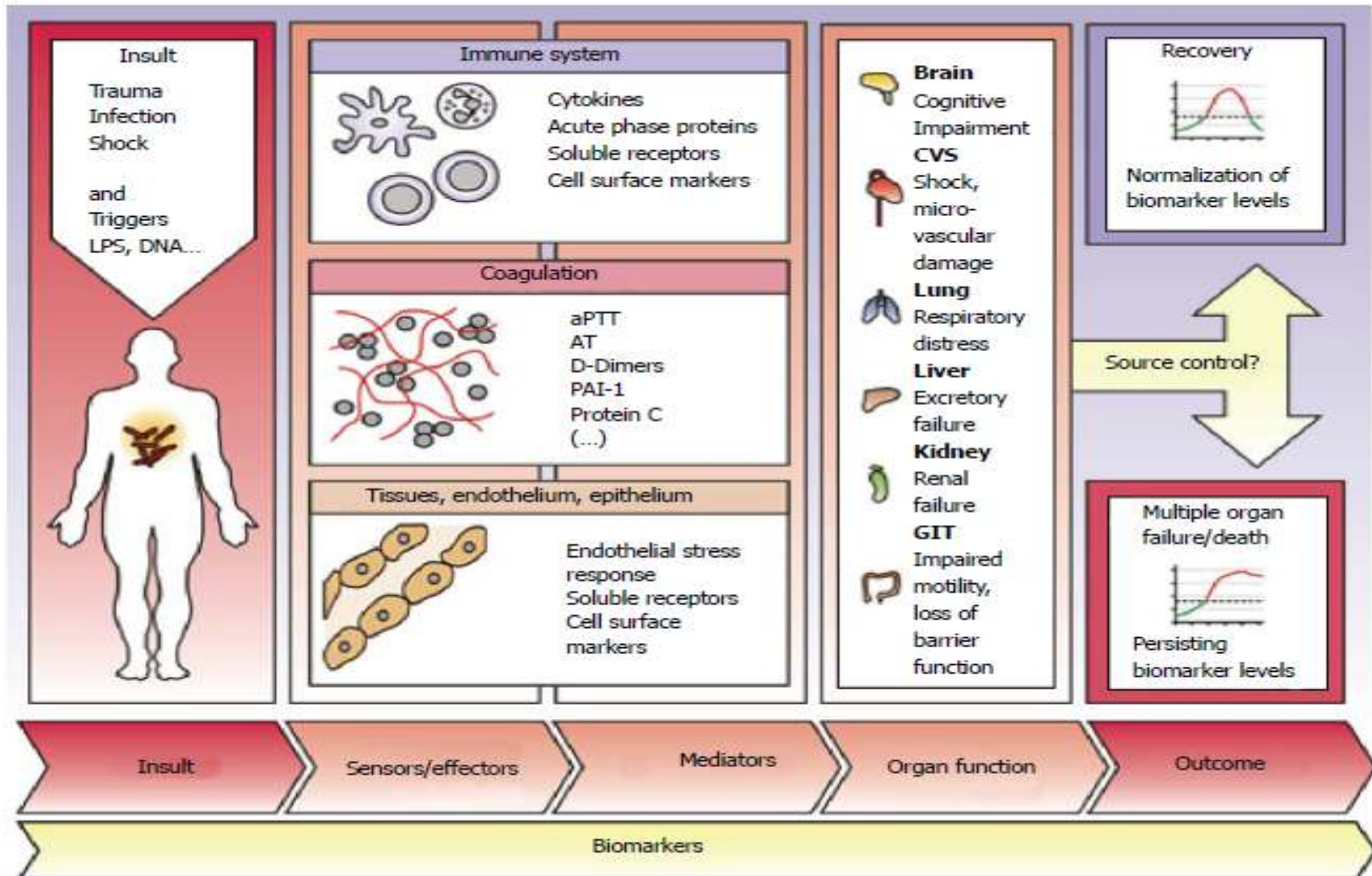
**Table 1.** SeptiFast® panel: pathogens detected by SeptiFast®.

Gram-negative bacteria	Gram-positive bacteria	Fungal pathogens
Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Klebsiella pneumoniae	Coagulase-negative Staphylococci†	Candida tropicalis
Klebsiella oxytoca	Streptococcus pneumoniae	Candida parapsilosis
Serratia marcescens	Streptococcus spp.‡	Candida krusei
Enterobacter cloacae	Enterococcus faecium	Candida glabrata
Enterobacter aerogenes	Enterococcus faecalis	Aspergillus fumigatus
Proteus mirabilis		
Pseudomonas aeruginosa		
Acinetobacter baumannii		
Stenotrophomonas maltophilia		

†Including *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. xylosus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. sciuri*, *S. warneri*.  
‡Including *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. anginosus*, *S. bovis*, *S. constellatus*, *S. cristatus*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. intermedius*, *S. milleri*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. thermophilus*, *S. parasanguinis*.

Kan kültürü ile karşılaştırıldığında  
Spesivite: %68 (%95 CI 0.63-0.73)  
Sensitivite : %86 (%95 CI 0.84-0.89)

# Sepsis



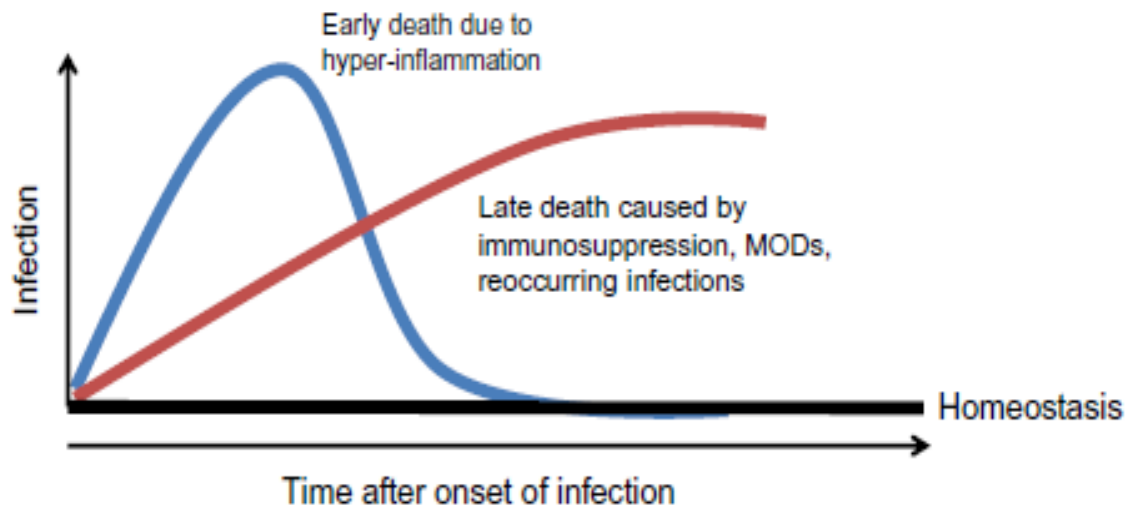


### Hyper-inflammatory state

- SIRS
- Up-regulation of IL-6, IL-8, IL-1, TNF- $\alpha$
- C-reactive protein
- CD64 up regulation
- sTREM-1

### Immunosuppressive state:

- CARs
- Up-regulation of IL-10
- Lymphocyte loss
- PD-1/PDL-1
- BTLA/CTLA-4



## Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be?

Bethany M. Biron, Alfred Ayala and Joanne L. Lomas-Neira

Division of Surgical Research, Department of Surgery, The Warren Alpert Medical School of Brown University/Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA.



### ■ İdeal bir biomarker? (NIH tanımı)

- Objektif olarak doğru ölçülmeli
- Tekrarlanabilmeli
- Tanı, evrelendirme, prognoz , tedavi cevabı izleminde kullanılabilirmeli
- Sensitivite, spesivitesi yüksek olmalı
- Maliyet düşük olmalı

Biomarker Insights 2015; 10(S4):7-17.  
*Cohen J Lancet Infect Dis 2015; 15: 581-614*



# Sepsis tanısında biomarkerlar

- >180 biomarker tanımlanmış.(% 20 si araştırılmış)

## Proinflamatuvar

- CRP, prokalsitonin, sitokinler

## Endotelial proteinler

- Anjiopoetin, endokan, adrenomedulin

## İmmunmodülatuvar

- lenfosit kaybı, Düzenleyici T hücreleri(Treg) , BTLA, CTLA-4

## Hücre yüzey reseptörleri

- CD64, sCD14, TREM-1, dolaşan serbest DNA (cfDNA), sitokin/kemokinler

# C reaktif protein

- KC de İL-6 başta olmak üzere diğer sitokinlerin stimülasyonu ile sentezlenir.
- 4-6 saat sonra artar, max düzeye 36-50 saat sonra ulaşır.
- Yarılanma ömrü yaklaşık 19 saat
- Enfeksiyon, travma gibi durumlarda spesifik olmayan akut faz yanıtı

Lobo SMA et al. *Chest* 2003;123:2043-49

Blos F et al. *Virulence* 2014;5:154-60.

# CRP infeksiyon tanısı

- 76 infekte, 36 infeksiyonu olmayan YBÜ hastası,
- CRP, ateş ve lökosit sayısı karşılaştırılıyor.
- CRP ve ateş infekte olan hastalarda daha yüksek( $p<0.001$ )  
WBC her iki grupta benzer

**Table 4.** Sensitivity and specificity for infection diagnosis of C-reactive protein (CRP), body temperature, and CRP combined with body temperature

	CRP (cut-off 8.7 mg/dL)	Temperature (cut-off 38.2°C)	CRP + temperature
Sensitivity	93.4	54.8	50
Specificity	86.1	88.9	100
PPV	93.4	91.3	100
NPV	86	48.2	48.6

# Tedavi yanıtı-prognozu değerlendirme

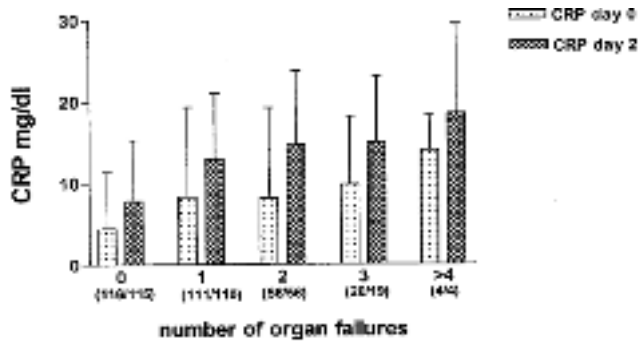
- 44 YBÜ hastası  
Ateş, WBC, CRP ve SOFA skoru
- Mortalite olan olgularda başlangıç CRP' daha yüksek
- İlk ve 4.gün CRP oranı  $>0.58$   
%89 sensitif,  
%69 spesifik } prognoz kötü

CRP'nin başvuru günü ile  
4. gün arasında en az  
**50 mg/L azalması iyileşme**  
için  
%89 sensitif  
%79 spesifik

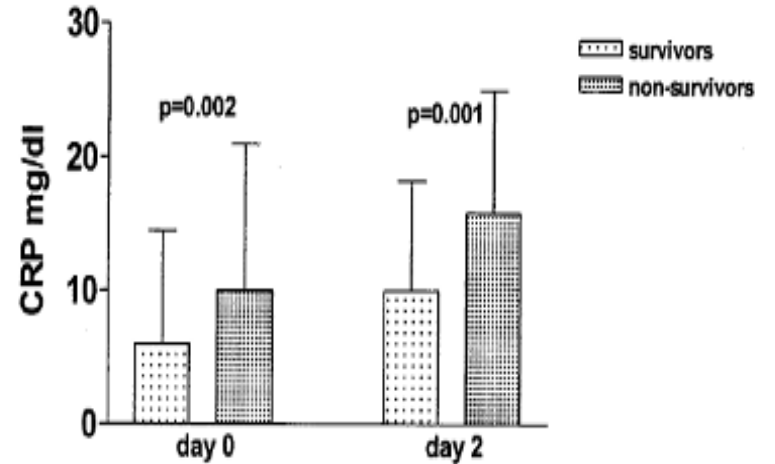
# CRP -mortalite

- YBÜ hastaları
- ✓ CRP >10mg/dl ve
- ✓ CRP <1mg/dL

organ yetmezlik ve mortalite oranı CRP >10mg/dl daha yüksek (% 36-% 21)



48 saat içerisinde CRP azalıyorsa mortalite %15.4 iken  
CRP artışında %60.9



# Prokalsitonin

- 116 aa içeren, 13kDa ağırlığında bir protein
- İlk kez 1993'de tanımlanmış.
- Tiroid C hücrelerinden salınır, normalde  $< 0.1$  ng/ml
- İnflamasyon sonrası 2-4 saat artmaya başlar, 14 saat sonra max düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü 24 saat.
- Enfeksiyon dışında travma, pankreatit, KBY gibi durumlarda da artar.
- KBY de PCT düzeyi artıyor. KBYde normal değeri 1.5 ng/ml.

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

*Christina Wacker, Anna Prkno, Frank M Brunkhorst\*, Peter Schlattmann\**

- Metaanaliz: 3244 hasta, 30 çalışma sepsis ve infeksiyon dışı SIRS  
Cutoff (median 1.1 ng/mL, IQR 0.5–2.0)
- 1863 (%57) sepsis, 1381 (%43) infeksiyon dışı SIRS  
**sensitivite %77, spesivite %79**
- PCT tanıya yardımcı, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek
- Tek başına tanı testi olarak önerilmemelidir.

## Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit

Canan Balcı<sup>1</sup>, Hülya Sungurtekin<sup>2</sup>, Ercan Gürses<sup>3</sup>, Uğur Sungurtekin<sup>4</sup> and Bünyamin Kaptanoğlu<sup>5</sup>

33 YBÜ hastası, sepsis ve SIRS

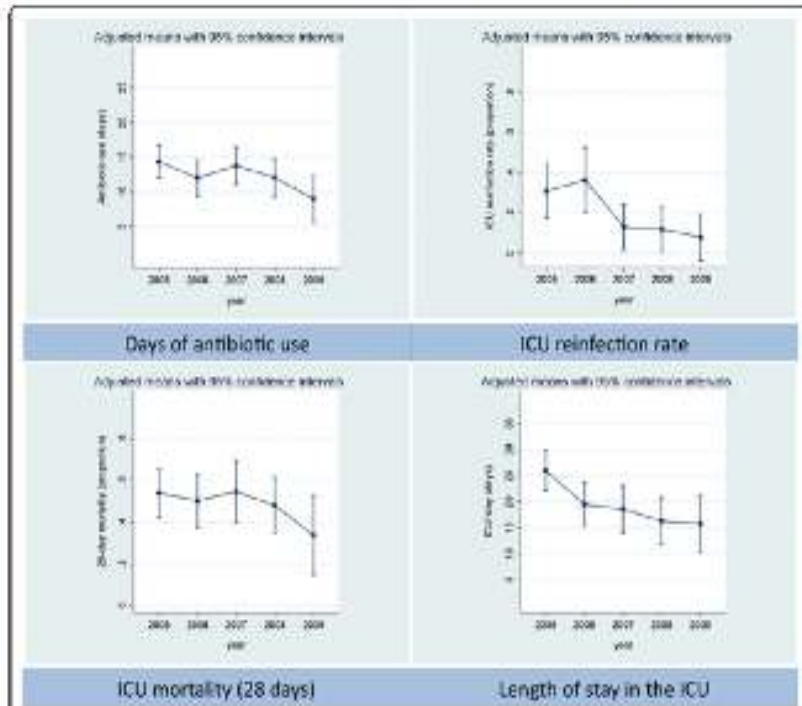
Sensitivity, specificity, and negative and positive predictive value of laboratory parameters in predicting sepsis

Parameter	CRP	TNF- $\alpha$	IL-2	IL-6	IL-8	PCT
Sensitivity (%)	58	55	63	51	68	85
Specificity (%)	58	66	55	53	57	91
Negative predictive value (%)	68	65	65	56	69	95
Positive predictive value (%)	53	54	50	42	53	89



# PCT ile tedavi süreleri kısaltılabilir mi?

- 2005-2009, 141 YBÜ hastası, retrospektif



Hohn et al. BMC Infect Dis 2013, 13:158

- 2006-2007, YBÜ sepsis, septik şok, randomize kontrol

TABLE 3. OUTCOMES USING PER-PROTOCOL ANALYSIS

Per-Protocol Analysis	Control Group (n = 37)	PCT Group (n = 31)	RR (95% CI)	P Value
<b>Primary outcomes</b>				
Duration of antibiotic therapy, first episode of infection, median d (range)	10 (3-33)	6 (4-16)	Mean difference: 3.2 (1.1 to 5.4)	0.003
Total antibiotic exposure days/1,000 d	655	504	1.3 (1.1 to 1.5)*	0.0002
Days alive without antibiotics, mean ± SD	13.6 ± 7.6	17.4 ± 7.6	Mean difference: 3.8 (0.1 to 7.5)	0.04
<b>Secondary outcomes</b>				
Clinical cure, n (%)	31 (83.8)	28 (90.3)	0.8 (0.5 to 1.3)	0.48
28-d mortality, n (%)	6 (16.2)	5 (16.1)	1.0 (0.5 to 1.8)	0.74
In-hospital mortality, n (%)	7 (18.9)	6 (19.4)	0.9 (0.6 to 1.7)	0.79
Sepsis-related death, n (%)	1/6 (16.6)	3/5 (60)	0.3 (0.1 to 2.0)	0.44
Primary infection relapse rate, n (%)	1 (2.7)	1 (3.2)	0.9 (0.9 to 3.7)	0.70
ICU length of stay, median d (range)	5 (1-30)	3 (1-18)	Mean difference: 4.3 (0.4 to 8.3)	0.03
Hospital length of stay, median d (range)	21 (5-89)	14 (5-64)	Mean difference: 2.2 (-1.9 to 6.3)	0.16

Nobre V et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:498-505

## Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation\*

Daren K. Heyland, MD, FRCPC, MSc; Ana P. Johnson, PhD; Steven C. Reynolds, MD, FRCPC; John Muscedere, MD, FRCPC

Trial Number	Author, Year (Reference)	Mortality (%)			Infections (%)			Length of Stay (days), Mean (sd)			Length of Ventilation (days), Mean (sd)		
		PCT-Guided	Control	p	PCT-Guided	Control	p	PCT-Guided	Control	p	PCT-Guided	Control	p
1	Nobre et al, 2008 (27)	Hospital	Hospital		Recurrent	Recurrent		ICU	ICU				
		9 of 39 (23) 28 day	9 of 40 (23) 28 day	.83	1 of 39 (3)	1 of 40 (3)	.74	7.7 (5.7)	12.3 (9.7)	.02	NR	NR	NR
2	Hochreiter et al, 2009, (28)	Hospital	Hospital	.82				Hospital 20.9 (16.8)	Hospital 28.1 (19.7)	.85			
		8 of 39 (21)	8 of 40 (20)					ICU	ICU				
3	Schroeder et al, 2009 (29)	Hospital	Hospital	>.05	NR	NR	NR	15.5 (12.5) ICU	17.7 (10.1) ICU	.046	NR	NR	NR
4	Stolz et al, 2009 (30)	Hospital	Hospital	>.05	NR	NR	NR	16.4 (8.3) ICU	16.7 (5.6) ICU	>.05	NR	NR	NR
		3 of 14 (21)	3 of 13 (23)										
5	Bouadma et al, 2010 (15)	Hospital	Hospital	.32	NR	NR	NR	14.7 (8.2) Hospital	17.3 (12.9) Hospital		9.4 (8.7)	9.8 (7.6)	NR
		10 of 51 (20) 28 day	14 of 50 (28) 28 day	.32	NR	NR	NR						
		8 of 51 (16) 28 day	12 of 50 (24) 28 day		Recurrent	Recurrent							
		65 of 307 (21) Hospital	64 of 314 (20) Hospital	NR	20 of 307 (7) Acquisition multidrug resistant	55 of 307 (18) Acquisition multidrug resistant							NR
		98 of 307 (31.9) 60 day	89 of 314 (29.3) 60 day	NR									
		92 of 307 (30)	82 of 314 (26)	NR									

Antibiyotik kullanıldığı gün sayısı kısalıyor.  
Hastane, YBÜ yatış günü, mortalite açısından fark yok.

# Sitokinler

- Sepsis patogenezinde sitokinler önemli
- Tanı açısından bakıldığında enfeksiyon dışı inflamatur durumlarda da artış nedeni ile duyarlılıkları düşük
- 126 hasta (102 SIRS, 55 ağır sepsis, 10 septik şok)
- *TNFalfa, IL-1 beta, IL-1 RA, IL-2, sIL-2 R, IL 4,5,6,7,8,10,12,13,15,17, kemikin ligand, GMCSF, IFN alfa ve gama, CCL-2, MCP1-CCL3 MIP-1 alfa ve beta*
- 22 sitokin ve kemokin çalışılmış ve multivariate analizle;
- **sIL-2R ciddi sepsiste**
- **sIL-2R, IL-1 beta ve IL-8 septik şok açısından anlamlı sitokinler olduğu gösterilmiş.**

■ 60 hasta, 17 sitokin çalışılmış ve:

➤ IL-1 beta,

➤ IL 4-6-8,

➤ monosit kemoatraktan protein 1(MCP-1)

➤ G-CSF

**mortalite erken göstergesi olarak bulunmuş.**

# Presepsin (sCD14)

- CD14 monosit ve makrofaj yüzeyinden salınan bir glikoprotein
- Lipopolisakkarit ve lipopolisakkarit bağlayan protein reseptörü
- İnflamasyon sonrası plazma proteaz aktivitesi ile solubl hale geçer.
- Serumda normalde çok düşük düzeydedir.
- İnflamasyon 2 saat sonra yükselir, 3 saatte pik düzeye ulaşır.

# Presepsin tanı

- 8 çalışma, meta analiz, sepsis/SIRS  
sensitivite %86, spesivite %78

Zhang X et al. Crit Care 2015; 19:323

- 116 hasta prospektif kontrol
- TNF-alfa, CRP, PCT, presepsin, WBC, SOFA, APACHE-II skoru
- Presepsin cutoff:

sepsis  $\geq 530$  pg/ml



ciddi sepsis  $\geq 600$  pg/ml

septik şok  $\geq 700$  pg/ml

spesivite %82

sensitivite %89

daha iyi mortalite göstergesi

- 
- 
- Presepsin enfeksiyona daha spesifik
  - Sepsis ve septik şok PCT ve CRPye göre tanıda daha ümit verici

# CD64

- Makrofaj, monosit, eozinofil ve nötrofillerde ki IgG Fc reseptörlerine bağlanan membran glikoproteini
- İnfeksiyon varlığında bakteriyel hücre duvarı ürünleri, proinflamatuvar sitokinler, G-CSF, IFN-gama etkisi ile salınır.
- İlk 24 saatte erken sepsis tanımlanmasında diğer mediatörlerden daha üstün biomarkerlardır.
- 48 saate düzeyi azalmaya başlar, 7 günde normale döner.
- Bir meta analizde **sensitivite %76, spesivite %85** bildirilmiştir.

Tan TL et al. Plosone 2016; 11(3) e0152065

Livaditi O et al. Cytokine 2006; 36:283-290.



# Endokan

- Sepsiste endotel hasarı organ yetmezliğinin majör komponentidir.
- Endokan vasküler endotelden eksprese olan solubl endotelial hücre spesifik molekül-1'dir.
- Endotel disfonksiyonunu gösterir.
- Proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile akciğer ve böbrek endotelial hücrelerinden salınır.

- Prospektif, kontrollü çalışma 150 YBÜ hastası (92 septik şok, 35 ağır sepsis, 9 sepsis, 14 SIRS) ve 60 kontrol
- 1-3-8.gün endokan, PCT, IL-6 değerlendiriliyor.
- 30 ve 6 aylık mortalite değerlendiriliyor. SOFA ve APACHE-2 skoru ile karşılaştırılıyor.
- Cutoff sepsis  $\geq 1.8$  ng/mL, ciddi sepsis  $\geq 2.6$  ng/mL, septik şok  $\geq 2.9$  ng/mL) sensitivite %70-81, spesivite % 32- 69 arasında
- Hem tanı hem de prognoz açısından yararlı bir marker.

# Anjiopoetin (Ang)

- Sepsiste endotel hasarı sonucu Ang-1 ve 2 salınır.
- Endotelial hücrelerdeki tirozin kinaz reseptörü (Tie2) ye bağlanır.
- Ang-1 ve 2 birbiri ile antagonistlik etkili , Ang-1 endotel stabilizasyonu, Ang-2 ise endotel hasarı ve disfonksiyonuna neden olur.
- Sepsiste Ang-1 düşük, Ang-2 nin yüksek olması kötü prognoz kriteridir. (Ang-2/Ang-1 büyükse mortalite yüksek)

# Soluble urokinaz benzeri plazminojen reseptörü (suPAR)

- Ürokinaz tip plazminojen aktivator reseptörü çeşitli hücrelerden salınır.
- Migrasyon, adezyon, anjiogenezis, fibrinolizis, hücre proliferasyonu gibi çeşitli immünolojik özellikleri var.
- İnflamasyon esnasında hücre yüzey proteazları ile suPAR açığa çıkar ve idrar, kan, BOS'da saptanır.
- Sepsis tanı değeri *sensitivite % 66-80, spesivite %64-77*
- Tanı ve prognoz açısından yararı sınırlı

# Myeloid hücrelerden eksprese olan triggering reseptör (sTREM-1)

- TREM-1 immün globulin super ailesinin bir üyesi
- Bakteri, mantar gibi enfeksiyöz patojenlerle karşılaşma sonrası fagositik hücrelerden salınır.
- Serum, plevra, BAL, BOS gibi vucut sıvılarında bulunur.
- 11 çalışmanın derlendiği metaanaliz :  
sensitivitesi % 79 spesivitesi %80
- Kan kültürü pozitif olgularda tanı ve prognoz açısından daha yararlı

# Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit

- Lenfopeni(<1000/mm<sup>3</sup>)
- Nötrofil/ lenfosit oranı
- Basit, pratik kullanıma uygun.
- 90 kontrol, 90 hasta grubu
- Çalışma grubunda:
- Lenfosit sayısı daha düşük
- Nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek

Table 4 Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for infection markers in diagnosing bacteremia

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
CRP level	75.0	37.0	54.3	59.6
WBC count	57.6	53.3	55.2	55.7
Neutrophil count	57.6	59.8	58.9	58.5
Lymphocyte count	73.9	57.6	63.6	68.8
NLCR	77.2	63.0	67.6	73.4

# Diğer biomarkerlar

- Endotel markerları: E-selektin, L-selektin, VCAM-1, neoptrein, laminin...
- Koagulasyon sistemi: Protein C, antitrombin 3, trombomodulin, aPTT, D-dimer... gibi
- Hücre yüzey markerları: CD10,CD11, CD14, CD18, CD40, mHLA-DR...
- Mikro RNA(miRNA) : 19-24 nükleotid içeren kodlanmış RNA parçaları
- Biomarkerların kombine kullanımı: STREM-1, CD64, PCT gibi

- Sepsis acil bir durum
- Hızlı tanı ve uygun tedavi önemli
- Etken tanımlanmasında **kan kültürü altın standart**
- Etkene yönelik moleküler testler pahalı, her merkezde mevcut değil,
- Hızlı ve doğru tanı koymayı sağlayacak ideal bir biomarker henüz yok
- Biomarkerların kombine kullanımı yararlı olabilir.
- Tanıda öykü, fizik muayene, klinik ve laboratuvar bulgularının bir arada kullanılması



*Teşekkürler*