

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sepsis Hastalarının Tanısında Kullanılacak Biyobelirteçlerin
Araştırılması**

Rabiye NAĞIYEV

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Kasım, 2025

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ ONAYI

Sepsis Hastalarının Tanısında Kullanılacak Biyobelirteçlerin
Araştırılması

Rabiye NAĞIYEV

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Bu Yüksek Lisans Tezi 24/11/2025 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Değerlendirilmiş ve Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Kabul Edilmiştir.

Jüri : Prof. Dr. Şule MENZİLETOĞLU YILDIZ (Danışman)
: Dr. Öğr. Üyesi Pınar ETİZ
: Dr. Öğr. Üyesi M. Begüm KAYAR

Bu Tez Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalında Hazırlanmıştır.

Tez No:

Prof. Dr. Sadık DİNÇER
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: TYL-2024-16775

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak
gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

ÖZ	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
ÇİZELGELER DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Sepsisin Epidemiyolojisi ve Mortalitesi	3
2.1.2. Ekonomik Yük	3
2.1.3. Tanıda Zorluklar ve Erken Müdahalenin Önemi	4
2.1.4. Biyobelirteçlerin Rolü	4
2.2. CRP ve Sepsis Tanısındaki Yeri	4
2.2.1. CRP'nin Biyolojik Özellikleri	4
2.2.2. Sepsiste CRP'nin Klinik Kullanımı	5
2.2.3. Prognostik Değeri	5
2.2.4. CRP'nin Sınırlılıkları	5
2.2.5. Türkiye'den Bulgular	6
2.2.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyonu	6
2.3. Prokalsitonin ve Sepsis Tanısındaki Yeri	6
2.3.1. Prokalsitoninin Biyolojik Özellikleri	6
2.3.2. Sepsiste Prokalsitoninin Klinik Kullanımı	6
2.3.3. Prognostik Değeri	7
2.3.4. Prokalsitoninin Sınırlılıkları	7
2.3.5. Türkiye'den Bulgular	7
2.3.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyonu ve Gelecek Perspektifler	8
2.4. sTREM-1 ve Sepsis Tanısındaki Yeri	8
2.4.1. Moleküler ve İmmünolojik Özellikleri	8
2.4.2. Klinik Tanısal Kullanımı	8
2.4.3. sTREM-1 Ölçümünün Klinik Senaryolarda Kullanımı	9
2.4.4. Prognostik Değeri	9
2.4.5. Türkiye'den Bulgular	9
2.4.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyonu	9
2.4.7. Sınırlılıklar	9

2.4.8. Gelecek Perspektifler	10
2.5. Pentraxin 3 (PTX3) ve Sepsis Tanısındaki Yeri	10
2.5.1. Moleküler Yapı ve İmmünolojik Rolü.....	10
2.5.2. Sepsis Tanısında Kullanımı.....	10
2.5.3. Prognostik Önemi	11
2.5.4. Türkiye’den Bulgular	11
2.5.5. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyon	11
2.5.6. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifler	12
2.6. Neopterin (NEOP) ve Sepsis Tanısındaki Yeri.....	12
2.6.1. Neopterin’in Biyokimyasal Özellikleri ve Üretimi.....	12
2.6.2. Sepsis Patofizyolojisinde Rolü.....	12
2.6.3. Tanısal Değer	12
2.6.4. Prognostik Önemi	13
2.6.5. Türkiye’den Çalışmalar.....	13
2.6.6. Diğer Biyobelirteçlerle Karşılaştırmalar	14
2.6.7. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifler	14
2.7. suPAR ve Sepsis Tanısındaki Yeri	14
2.7.1. Moleküler Yapı ve İmmünolojik Rolü.....	14
2.7.2. Sepsis Patofizyolojisinde Rolü.....	14
2.7.3. Tanısal Kullanım.....	15
2.7.4. Prognostik Değer.....	15
2.7.5. Türkiye’den Bulgular	16
2.7.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyon	16
2.7.7. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifler	17
2.8. Biyobelirteçlerin Kombine Kullanımı ve Gelecek Perspektifler	17
2.8.1. Tanısal Performansın Artışı	17
2.8.2. Prognostik Güç.....	19
2.8.3. Gelecek Perspektifler	19
2.9. Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) Yöntemi	19
3. MATERYAL VE METOT	21
3.1. Kullanılan Cihazlar	21
3.2. Kullanılan Malzemeler.....	21
3.3. Kan Örnekleri.....	21
3.4. Biyobelirteçlerin ELISA (Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay) Yöntemi ile İncelenmesi	22
3.4.1. Reaktif Hazırlama	23
3.4.2. Test Prosedürü.....	25

4. BULGULAR VE TARTIŞMA	27
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	47



Sepsis Hastalarının Tanısında Kullanılacak Biyobelirteçlerin Araştırılması

Rabiye NAĞIYEV

Danışman: Prof. Dr. Şule MENZİLETOĞLU YILDIZ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Sepsis, dünya genelinde yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan, erken tanı ve tedavinin prognoz açısından kritik rol oynadığı sistemik bir inflamatuvar yanıttır. Lökosit sayımı (WBC), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi geleneksel laboratuvar parametrelerinin tanısallığı sınırlı olduğundan, son yıllarda yeni biyobelirteçler gündeme gelmiştir. Bu çalışmada, sepsisin erken tanısında ve prognozunu öngörülmesinde soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), pentraxin 3 (PTX3), neopterin (NEOP) ve soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)'ın önemlerinin araştırılması amaçlandı. Serum örnekleri sepsisli 31 hastadan ilk gün, bu hastaların yedinci güne kadar hayatta kalan 21'inden yedinci gün ve sağlıklı 31 gönüllüden toplandı. Biyobelirteçler Sandwich ELISA yöntemi ile incelendi. Sepsisli hastaların hem ilk gün hem de yedinci gün örneklerinde, ayrıca hem yedinci günden önce vefat edenlerin hem de yedinci gün hayatta kalanların ilk gün örneklerinde biyobelirteçlerin herbirinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede yüksek bulunması tanısallık değerlerinin çok güçlü olduğunu gösterdi. Sepsisli hastaların WBC, CRP ve PCT ile birlikte PTX3 ve NEOP düzeylerinin de yedinci günde azalması ve bu azalmaların NEOP dışındakilerde istatistiksel olarak anlamlı bulunması prognostik önemlerini vurguladı. Sepsisli hastaların ilk günkü sTREM-1 ve NEOP düzeylerinin yedinci günden önce vefat edenlerde yedinci gün hayatta kalanlara göre daha yüksek olması, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması (sırasıyla p değerleri: 0,093 ve 0,195) mortalite ile ilgili yine de ipucu verebileceklerini düşündürdü. Literatürde bu belirteçlerin hem erken tanı hem de mortalite öngörüsünde değer taşıdığı; özellikle kombine kullanımın tanısallık doğruluk ve prognostik öngörü gücünü artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar da bu verilere önemli katkı sunmaktadır. Daha geniş popülasyonlarla yapılacak olan çalışmalar bu biyobelirteçlerin prognostik değerlerini ortaya çıkarabilecektir. Gelecekte yapay zekâ destekli biyobelirteç panellerinin klinik kararlara entegre edilmesi, sepsis yönetiminde yeni ufuklar açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Pentraxin 3, Sepsis, sTREM-1, suPAR.

Investigation of Biomarkers to be Used in the Diagnosis of Sepsis Patients

Rabiye NAĞIYEV

Advisor: Prof. Dr. Şule MENZİLETOĞLU YILDIZ

Department of Biotechnology

ABSTRACT

Sepsis is a systemic inflammatory response that leads to high mortality and morbidity worldwide, and early diagnosis and treatment play a critical role in prognosis. Because the diagnostic power of traditional laboratory parameters, such as white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT), is limited, new biomarkers have emerged in recent years. This study aimed to investigate the importance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), pentraxin 3 (PTX3), neopterin (NEOP), and soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the early diagnosis and prognosis prediction of sepsis. Serum samples were collected from 31 patients with sepsis on the first day, from 21 of them who survived until day 7 on the seventh day, as well as from 31 healthy volunteers. Biomarkers were analysed using the Sandwich ELISA method. Quite significantly higher levels of each biomarker in both the first and seventh-day samples of sepsis patients, as well as in the first-day samples of those who died before day 7 and those who survived until day 7, compared with healthy controls, demonstrated their substantial diagnostic value. Along with WBC, CRP, and PCT levels, decreases in PTX3 and NEOP levels on the seventh day in sepsis patients, and the statistical significance of these decreases, except for NEOP, emphasised their prognostic importance. The fact that the first-day sTREM-1 and NEOP levels in sepsis patients who died before day 7 were higher than in those who survived until day 7, although these differences were not statistically significant (p values: 0.093 and 0.195, respectively), suggested that they may still provide clues about mortality. The literature has shown that these markers are valuable in both early diagnosis and mortality prediction; in particular, their combined use increases diagnostic accuracy and prognostic predictive power. The results obtained in this study significantly contribute to this dataset. Studies with larger populations may reveal the prognostic value of these biomarkers. In the future, integrating AI-supported biomarker panels into clinical decisions will open new horizons in sepsis management.

Keywords: Neopterin, Pentraxin 3, Sepsis, sTREM-1, suPAR.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgisi ve tecrübeleriyle bana destek olup yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şule Sultan MENZİLETOĞLU YILDIZ'a, tez dönemi boyunca hasta örneklerinin belirlenmesi ve toplanmasında bilgisi ve tecrübeleriyle destek olan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım sorumlusu Sayın Doç. Dr. Kaniye AYDIN'a ,tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında olduğu gibi tez süresi boyunca yanımda olan hayat yoldaşım Toğrul NAĞİYEV'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamı TYL-2024–16775 nolu proje ile destekleyen Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkürlerimi sunarım.



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Sepsis Tanısında PTX3'ün Tanısal Performansı	11
Çizelge 2.2. Sepsis Tanısında NEOP'un Tanısal Performansı.....	13
Çizelge 2.3. suPAR'ın Sepsis Tanısında ve Prognostik Değerinde Performansı.....	16
Çizelge 2.4. Araştırılacak biyobelirteçlerin biyolojik ve analitik özellikleri, sepsis tanı ve prognozundaki klinik performansları	18
Çizelge 4.1. Test Sonuçları	27
Çizelge 4.2. Sepsisli hastaların ilk gün örnekleri ile sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması	29
Çizelge 4.3. Sepsisli hastaların 7. gün örnekleri ile sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması	30
Çizelge 4.4. Yedinci gün hayatta kalan sepsisli 21 hastanın ilk günkü ile 7. gündeki biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Çizelge 4.5. Sepsisli hastalardan 7. gün hayatta kalanlar ile 7. günden önce vefat edenlerin ilk gün örneklerinin ve sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin çoklu karşılaştırılması.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Biyobelirteçlerin sepsiste tanısai ve prognostik AUC (Area Under the Curve: Eğrinin Altındaki Alan) değerleri.....	18
Şekil 2.2. ELISA iş akışı ve çeşitleri.....	20
Şekil 3.1. Sandviç ELISA test prosedürü özeti.	22
Şekil 3.2. Standartların iki kat seri sulandırım ile seyreltilmesi.....	23
Şekil.3.3. Çalışmada kullanılan mikro ELISA plakaları. A) Durdurma solüsyonu eklenirken; B) Optik yoğunluk (OD) ölçümü için hazır plakalar.....	26
Şekil 4.1. Yedinci gün hayatta kalan sepsisli 21 hastanın ilk günkü ile 7. gündeki PTX3 düzeylerinin (ng/mL) nokta grafiği.	31
Şekil 4.2. Sepsisli hastalardan 7. gün hayatta kalanlar ile 7. günden önce vefat edenlerin ilk gün örneklerinin ve sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin boxplot grafiği. sTREM-1 ve NEOP değerlerinin birimi: pg/mL; PTX3 ve suPAR değerlerinin birimi: ng/mL.	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUC	: Area Under the Curve: Eğrinin Altındaki Alan
CRP	: C-Reaktif Protein
IL-6	: İnterlökin-6
LPS	: Lipopolisakkarit
NEOP	: Neopterin
PCT	: Prokalsitonin
PTX3	: Pentraxin-3
Sepsis-3	: 2016 Uluslararası Konsensüs Sepsis tanımları
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment: Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme
sTREM-1	: Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1
suPAR	: Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
WBC	: White Blood Count: Lökosit (Beyaz Kan Hücresi) Sayımı



1. GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtı sonucunda yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile karakterize ciddi bir klinik tablodur (Singer et al., 2016). Küresel ölçekte sepsis, her yıl yaklaşık 48,9 milyon vaka ve 11 milyon ölüme yol açmakta, bu da tüm dünya ölümlerinin %20'sine karşılık gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve birçok uluslararası sağlık otoritesi, sepsisi modern tıbbın karşılaştığı en önemli acil sağlık problemlerinden biri olarak kabul etmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite oranları, uzun süreli hastane yatışları ve sağlık sistemlerine getirdiği ağır ekonomik yük, sepsisin klinik önemini artırmaktadır (Rudd et al., 2020).

Sepsisin tanı ve yönetimindeki zorluk, patofizyolojik sürecin karmaşıklığından kaynaklanmaktadır. Konak yanıtının aşırı aktive olması, sitokin fırtınası, endotel disfonksiyonu, koagülopati ve çoklu organ yetmezliği gibi mekanizmalarla seyrini belirlemektedir (van der Poll et al., 2017). Sepsis yönetiminde zaman kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması mortaliteyi belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve risk sınıflaması kritik öneme sahiptir. Ancak klinik bulguların non-spesifik olması, tanıyı güçleştirmektedir. Ateş, taşikardi, hipotansiyon gibi semptomlar pek çok enfeksiyon dışı durumda da gözlenebilmektedir. Klinik bulgular ve laboratuvar testleri tek başına çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir; bu da biyobelirteçlerin önemini gündeme getirmektedir (Pierrakos & Vincent, 2010).

Klasik biyobelirteçlerden C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) yaygın kullanılsa da, sensitivite ve spesifiteleri sınırlıdır (Pierrakos & Vincent, 2010). Son yıllarda sepsis tanısında ve prognoz öngörüsünde yeni biyobelirteçler araştırılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), pentraxin 3 (PTX3), neopterin (NEOP) ve soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) öne çıkmaktadır.

Bu biyobelirteçler yalnızca tanıda değil, aynı zamanda prognozun belirlenmesinde de değerlidir. Örneğin, yüksek suPAR düzeyleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Eugen-Olsen ve ark., 2010a). PTX3 ve sTREM-1 düzeylerinin de mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Michels ve ark., 2017). Dolayısıyla bu belirteçlerin klinik kullanım potansiyeli giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, sepsisin erken tanısında ve prognozunun öngörülmesinde kullanılması önerilen başlıca biyobelirteçlerden sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR'ın sepsisli hastalardan ve sağlıklı gönüllü bireylerden alınan serum örneklerinde incelenerek tanısal ve prognostik önemlerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla üç hedef belirlendi: 1) Sepsisli hastalardan ilk gün ve yedinci gün alınan örneklerdeki biyobelirteç düzeylerinin sağlıklı kontrollerin biyobelirteç düzeyleri ile karşılaştırılması; 2) Yedinci gün hayatta kalan sepsisli hastaların ilk gün ve yedinci gün alınan örneklerindeki biyobelirteç düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılması; 3) Sepsisli hastalardan yedinci gün hayatta kalanlar ile yedinci günden önce vefat edenlerin ilk gün alınan örneklerindeki biyobelirteç düzeylerinin birbiriyle ve sağlıklı kontrollerin biyobelirteç düzeyleri ile karşılaştırılması.



2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Sepsis

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtı sonucunda yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile karakterize ciddi bir klinik tablodur (Singer et al., 2016). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve birçok uluslararası sağlık otoritesi, sepsisi modern tıbbın karşılaştığı en önemli acil sağlık problemlerinden biri olarak kabul etmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite oranları, uzun süreli hastane yatışları ve sağlık sistemlerine getirdiği ağır ekonomik yük, sepsisin klinik önemini artırmaktadır (Rudd et al., 2020). Sepsisin tanı ve yönetimindeki zorluk, patofizyolojik sürecin karmaşıklığından kaynaklanmaktadır. Konak yanıtının aşırı aktive olması, sitokin fırtınası, endotel disfonksiyonu, koagülopati ve çoklu organ yetmezliği gibi mekanizmalarla seyrini belirlemektedir (van der Poll et al., 2017). Bu nedenle erken tanı ve risk sınıflaması kritik öneme sahiptir. Klinik bulgular ve laboratuvar testleri tek başına çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir; bu da biyobelirteçlerin önemini gündeme getirmektedir (Pierrakos & Vincent, 2010).

2.1.1. Sepsisin Epidemiyolojisi ve Mortalitesi

Küresel ölçekte yapılan en güncel tahminlere göre her yıl yaklaşık 49 milyon yeni sepsis vakası görülmekte ve bunların yaklaşık 11 milyonu ölümle sonuçlanmaktadır (Rudd et al., 2020). Bu rakam, tüm dünya genelindeki ölümlerin yaklaşık %20'sine karşılık gelmektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde mortalite oranları daha yüksektir (Fleischmann-Struzek et al., 2020). Avrupa'da sepsis insidansı 100.000 kişide 90–250 arasında değişirken, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1,7 milyon kişiye sepsis tanısı konmakta ve 270.000 hasta bu nedenle kaybedilmektedir (CDC, 2021).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da yoğun bakım ünitelerinde sepsis sıklığının ve mortalitesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Örneğin, Sepsis Türkiye Çalışma Grubu verilerine göre yoğun bakım hastalarında sepsis prevalansı %30'un üzerinde bulunmuş, mortalite oranı ise %40–60 arasında değişmiştir (Arslantaş et al., 2018). Bu veriler, uluslararası verilerle benzer şekilde, sepsisin ülkemizde de ciddi bir sağlık yükü olduğunu ortaya koymaktadır.

2.1.2. Ekonomik Yük

Sepsis yalnızca mortalite ve morbidite açısından değil, aynı zamanda ekonomik boyutuyla da önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de sepsis tedavisinin yıllık maliyetinin 24 milyar doların üzerinde olduğu, bunun da tüm hastane harcamalarının yaklaşık %13'üne karşılık geldiği bildirilmiştir (Paoli et al., 2018). Avrupa'da da benzer şekilde sepsis tedavisi sağlık sistemleri için en pahalı hastane yatış nedenlerinden biridir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da sepsis hastalarının yoğun bakımda kalış sürelerinin uzunluğu, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve ileri destek

tedavilerinin maliyeti göz önüne alındığında ekonomik yükün oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Özdemir, 2021).

2.1.3. Tanıda Zorluklar ve Erken Müdahalenin Önemi

Sepsisin klinik tanısı, heterojen semptom ve bulgular nedeniyle çoğu zaman zordur. Sepsisin erken teşhisi, özellikle enfeksiyon şüphesi olan yüksek riskli hastalarda hızlı tedavi için ve prognozu iyileştirmek, septik şok ve şiddetli sepsisi önlemek ve böylece mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Bu nedenle, sepsis için geçerli ve hızlı bir tanı yöntemi bulmak çok önemlidir. Kan kültürü ile mikrobiyolojik tanı, sepsis tanısında altın standarttır; ancak organizmaların üremesine bağlı olduğundan pozitif sonuç elde etmek uzun zaman alır. Sepsisin dakikalar içinde hızlı bir şekilde teşhis edilmesini sağlayan, enfeksiyonu enfeksiyöz olmayan inflamasyondan ayırt edebilen ve sepsis prognozunu öngörebilen diğer sepsis biyobelirteçlerine odaklanmak önemlidir (Godnic et al., 2015). Klinik parametrelerin yanı sıra lökosit sayımı (WBC: white blood cell), CRP ve PCT gibi geleneksel biyobelirteçler kullanılmakla birlikte, bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır (Pierrakos & Vincent, 2010). Bu nedenle yanlış veya gecikmiş tanı, mortalitenin artmasına neden olabilmektedir.

Erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması, mortalitenin azaltılmasında kritik rol oynamaktadır. “Sepsis Bundles” protokollerinde de vurgulandığı üzere, antibiyotiklerin ilk saat içinde başlanması, sıvı tedavisinin erken verilmesi ve organ destek tedavilerinin gecikmeden uygulanması, sağkalımı anlamlı şekilde artırmaktadır (Rhodes et al., 2017). Ancak bu müdahalelerin başarısı, sepsisin erken tanısı ile doğrudan ilişkilidir.

2.1.4. Biyobelirteçlerin Rolü

Biyobelirteçler, sepsisin tanısı, prognoz tayini, tedaviye yanıtın izlenmesi ve risk sınıflamasında umut vadeden araçlar olarak öne çıkmaktadır. Son yıllarda geleneksel biyobelirteçlere ek olarak sTREM-1, pentraxin 3 (PTX3), neopterin ve soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) gibi yeni moleküller araştırmalarda gündeme gelmiştir (Uusitalo-Seppälä et al., 2013a; Koch et al., 2011). Bu belirteçlerin her birinin sepsisin patofizyolojik mekanizmalarında özgül roller üstlenmesi, klinik kullanım potansiyellerini artırmaktadır.

2.2. CRP ve Sepsis Tanısındaki Yeri

2.2.1. CRP’nin Biyolojik Özellikleri

CRP, hepatositlerde sentezlenen akut faz reaktandır ve özellikle interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile plazma düzeyi hızlı şekilde yükselir (Pepys & Hirschfield, 2003). CRP düzeyi laboratuvarlar arasında referans aralığı değişkenlik göstermekle beraber, normal sağlıklı bireylerde genellikle <1 mg/L iken, akut bakteriyel enfeksiyonlarda bu değer 100 mg/L’nin üzerine çıkabilir. Bu özellik

CRP'yi klinikte inflamasyon ve enfeksiyon göstergesi olarak sık kullanılan bir biyobelirteç haline getirmiştir.

CRP, pentraxin ailesine ait bir proteindir ve özellikle kompleman sisteminin klasik yolunun aktivasyonu, fagositozun kolaylaştırılması ve inflamatuvar hücrelerin işlevlerinin modülasyonu gibi mekanizmalarla immün yanıtta rol oynar (Volanakis, 2001). Sepsisin patogeneğinde bu immünolojik yollar kritik olduğundan CRP'nin sepsis tanısında potansiyel değeri uzun süredir araştırılmaktadır.

2.2.2. Sepsiste CRP'nin Klinik Kullanımı

Sepsis şüphesi olan hastalarda CRP düzeylerinin hızlı artması, bu biyobelirteci klinisyenler için cazip kılmaktadır. CRP ölçümü, hızlı, yaygın olarak erişilebilir ve ucuz bir testtir. Literatürde CRP'nin sepsis tanısında duyarlılık oranlarının %70–90 arasında, özgüllük oranlarının ise %60–80 arasında değiştiği bildirilmektedir (Uzzan et al., 2006). Ancak CRP yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir; cerrahi girişimler, travma, otoimmün hastalıklar ve maligniteler gibi birçok durumda da yükselebilir (Castelli et al., 2004).

CRP'nin özellikle diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında avantajı, erken dönemde yükselmesi ve laboratuvar koşullarında kolaylıkla ölçülebilmesidir. Ancak sepsis tanısında tek başına yeterli değildir; çoğunlukla PCT veya yeni araştırılan biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Pierrakos & Vincent, 2010).

2.2.3. Prognostik Değeri

CRP düzeyleri, sepsis tanısının yanı sıra prognoz belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Özellikle tedaviye yanıtın izlenmesinde seri CRP ölçümlerinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Póvoa ve arkadaşları (2005), yoğun bakım hastalarında CRP düzeylerinde 48 saat içinde anlamlı düşüşün sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, CRP'nin kalıcı yüksekliğinin mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (Lobo et al., 2003).

2.2.4. CRP'nin Sınırlılıkları

CRP, inflamasyonun genel bir göstergesi olduğundan spesifik değildir. Viral enfeksiyonlarda da yükselebilir, ancak genellikle bakteriyel enfeksiyonlara kıyasla daha düşük seviyelere ulaşır. Ayrıca, bazı immünsuprese hastalarda veya ileri karaciğer yetmezliği olanlarda CRP yanıtı baskılanabilir. Bu nedenle CRP'nin tek başına sepsis tanısında kullanımı sınırlıdır (Pierrakos & Vincent, 2010).

Bunun yanında, CRP'nin kinetiği de önemlidir. CRP düzeyleri enfeksiyonun başlamasından 6–8 saat sonra artmaya başlar, 24–48 saatte zirveye ulaşır ve enfeksiyon kontrol altına alındığında hızla düşer (Black et al., 2004). Bu özellik, sepsis tanısında çok erken dönemde CRP'nin yetersiz kalmasına neden olabilir.

2.2.5. Türkiye’den Bulgular

Türkiye’de yapılan klinik araştırmalar da CRP’nin sepsis tanısında kullanımını desteklemektedir. Yılmaz ve arkadaşları (2017), yoğun bakım hastalarında CRP ve PCT’nin tanısal değerlerini karşılaştırmış, CRP’nin duyarlılığını %82, özgülüğünü ise %65 olarak bildirmiştir. Çalışmada PCT’nin tanısal doğruluğu daha yüksek bulunmakla birlikte, CRP’nin özellikle düşük maliyet ve erişilebilirlik açısından avantaj sağladığı vurgulanmıştır.

Başka bir çalışmada Erdem ve ark. (2019), çocuk yoğun bakım hastalarında CRP’nin mortalite ile ilişkisini incelemiş ve yüksek CRP düzeylerinin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, CRP’nin yalnızca erişkinlerde değil pediatrik popülasyonda da önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

2.2.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyonu

CRP, sepsis tanısında diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında daha güçlü sonuçlar vermektedir. Özellikle PCT ile kombinasyonu tanısal doğruluğu artırmaktadır. Ayrıca son yıllarda sTREM-1, PTX3, neopterin ve suPAR gibi yeni biyobelirteçlerle birlikte CRP’nin karşılaştırıldığı çalışmalarda kombine biyobelirteç panellerinin sepsis tanısında daha etkili olduğu bildirilmektedir (Gibot et al., 2012).

Örneğin, Povoia ve ark. (2016), CRP ile suPAR’ı birlikte değerlendirerek mortalite tahmininde tek başına kullanıma göre daha yüksek doğruluk elde etmişlerdir. Bu nedenle CRP’nin klinikte gelecekte daha çok multimarker yaklaşımlarda rol alması beklenmektedir.

2.3. Prokalsitonin ve Sepsis Tanısındaki Yeri

2.3.1. Prokalsitoninin Biyolojik Özellikleri

PCT, 116 amino asitlik bir peptid olup kalsitoninin prohormonudur ve normal koşullarda tiroidin C-hücrelerinde sentezlenir. Ancak sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsis durumunda PCT üretimi karaciğer, akciğer, böbrek ve monosit/makrofaj gibi birçok dokuda indüklenir (Becker et al., 2008). Bu indüksiyon, özellikle interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve lipopolisakkarit (LPS) aracılı uyarılar sonucunda gerçekteşir (Wacker et al., 2013).

Sağlıklı bireylerde serum PCT düzeyi genellikle $<0,05$ ng/mL’dir. Bakteriyel enfeksiyonlarda bu değer 2–10 ng/mL’nin üzerine çıkabilir; ağır sepsis veya septik şokta ise >10 ng/mL seviyelerine ulaşabilir (Assicot et al., 1993). Viral enfeksiyonlarda interferon- γ aracılığıyla PCT üretimi baskılanır; bu da testin bakteriyel enfeksiyonlara özgülüğünü artırır.

2.3.2. Sepsiste Prokalsitoninin Klinik Kullanımı

PCT, sepsisin erken tanısında, antibiyotik başlanma zamanlamasında ve tedavi yanıtının izlenmesinde klinisyenler tarafından sıkça kullanılmaktadır. Sepsis tanısında PCT’nin duyarlılığı

%70–90, CRP ile karşılaştırıldığında, PCT daha hızlı kinetiğe sahip olup enfeksiyonun başlamasından 6–12 saat içinde yükselir (Güzel et al., 2019).

Surviving Sepsis Campaign (2021) kılavuzuna göre PCT, antibiyotik başlanmasında tek başına kullanılmamalı, ancak antibiyotik kesilme kararında destekleyici olarak değerlendirilebilir. Böylece gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak antimikrobiyal direnç gelişiminin önlenmesine katkı sağlar (Evans et al., 2021).

2.3.3. Prognostik Değeri

PCT, yalnızca sepsisin tanısında değil, aynı zamanda mortalite ve organ yetmezliği riskinin öngörülmesinde de kullanılmaktadır. Artan PCT düzeyleri, kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir (Simon et al., 2004). PCT düzeylerinde 48–72 saat içinde anlamlı azalma sağkalım açısından olumlu bir gösterge olarak değerlendirilir (Müller et al., 2000).

Zaki ve arkadaşlarının (2024) meta-analizinde, yüksek başlangıç PCT düzeylerinin 28 günlük mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve seri ölçümlerin prognostik doğruluğu artırdığı bildirilmiştir.

2.3.4. Prokalsitoninin Sınırlılıkları

Her ne kadar PCT sepsis için özgül bir belirteç olarak kabul edilse de, bazı klinik durumlarda yalancı pozitif sonuçlar gözlenebilir. Özellikle büyük cerrahi girişimler, ağır travmalar, kardiyojenik şok ve uzamış kardiyopulmoner bypass sonrası PCT seviyeleri enfeksiyon olmaksızın yükselebilir (Meisner, 2014). Ayrıca, immünsüpresif hastalarda veya erken enfeksiyon evresinde PCT yanıtı baskılanabilir.

Bu nedenle PCT, klinik bulgular ve diğer laboratuvar parametreleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Tek başına sepsis tanısında kullanılması önerilmez (Wacker et al., 2013).

2.3.5. Türkiye’den Bulgular

Türkiye’de yapılan çeşitli klinik araştırmalarda da PCT’nin sepsis tanısında yüksek tanısal değer taşıdığı gösterilmiştir. Günal (2011), yoğun bakım hastalarında PCT’nin CRP’ye kıyasla sepsis tanısında daha yüksek özgüllük gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde Zincircioğlu (2021), PCT düzeylerinin mortaliteyle anlamlı ilişkili olduğunu ve PCT >2 ng/mL değerinin mortalite tahmininde kritik eşik olduğunu belirtmiştir.

Ayrıca Türk Yoğun Bakım Derneği verilerinde, PCT düzeyinin antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesinde yardımcı olduğu, özellikle 72. saat PCT düşüşünün sağkalım göstergesi olduğu vurgulanmıştır (Aydın et al., 2020).

2.3.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyonu ve Gelecek Perspektifler

PCT, diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde sepsis tanısında daha yüksek doğruluk sağlamaktadır. sTREM-1, PTX3, neopterin (NEOP) ve suPAR gibi yeni biyobelirteçlerle kombine edildiğinde, duyarlılık ve özgüllüğün %90'lara kadar yükseldiği rapor edilmiştir (Gibot et al., 2012; Zaki et al., 2024).

Son dönemde yapay zekâ tabanlı karar destek sistemlerinde PCT'nin diğer biyobelirteçlerle birlikte "çoklu biyobelirteç modeli" içerisinde kullanılması, erken tanı ve mortalite öngörüsünde umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu gelişmeler, gelecekte sepsis yönetiminde PCT'nin rolünün daha da güçleneceğini göstermektedir.

2.4. sTREM-1 ve Sepsis Tanısındaki Yeri

2.4.1. Moleküler ve İmmünolojik Özellikleri

Toll-like reseptörler (TLR) ve diğer pattern tanıma reseptörleri gibi Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) de doğuştan gelen immün yanıtın önemli bileşenlerinden biridir. TREM-1, özellikle nötrofiller ve monositler üzerinde eksprese edilir ve bakteriyel veya fungal patojenlerin tanınmasında kritik rol oynar. Bu reseptör aktive olduğunda, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8, TNF- α) üretimi artar ve inflamatuvar yanıt güçlenir (Bouchon et al., 2001).

sTREM-1, TREM-1'in çözünür formudur ve aktive monositlerden salınır. Plazma veya diğer vücut sıvılarında ölçülebilir. Sepsis sırasında patojenle ilişkili moleküler paternlerin (PAMP'lar) uyarısıyla TREM-1 ekspresyonu artar ve buna bağlı olarak sTREM-1 düzeyleri hızla yükselir. Bu nedenle, sTREM-1 sepsis için özgün biyobelirteçlerden biri olarak önerilmiştir (Gibot et al., 2004).

2.4.2. Klinik Tanısal Kullanımı

sTREM-1'in sepsis tanısındaki en önemli özelliği özgüllüğüdür. CRP veya PCT gibi diğer biyobelirteçler inflamatuvar durumların birçoğunda artış gösterirken, sTREM-1 özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yanıt olarak yükselir (Gibot, 2005). Örneğin, Gibot ve ark. (2004), yoğun bakım hastalarında plazma sTREM-1 düzeylerinin bakteriyel sepsisli olgularda anlamlı şekilde yüksek olduğunu, non-enfeksiyöz Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome) vakalarında ise düşük kaldığını göstermiştir.

Çeşitli meta-analizlerde sTREM-1'in duyarlılığının %75–90, özgüllüğünün ise %80–90 aralığında olduğu bildirilmiştir (Wu et al., 2012). Bu oranlar, tek başına CRP veya PCT'ye göre daha yüksek özgüllük sağladığını göstermektedir.

2.4.3. sTREM-1 Ölçümünün Klinik Senaryolarda Kullanımı

- Plevral ve peritoneal sıvılar: sTREM-1 özellikle lokal enfeksiyonlarda (pnömoni, peritonit) bronkoalveolar lavaj (BAL), plevral veya peritoneal sıvılarda ölçüldüğünde tanısal doğruluğu artmaktadır (Gibot et al., 2004).
- Kan kültüründen önce tanı: Kan kültürü altın standart olmakla birlikte zaman alıcıdır. sTREM-1'in hızlı yükselmesi, erken dönemde klinisyenlere yol gösterici olabilir.
- Pediatrik sepsis: Çocuklarda yapılan çalışmalarda da sTREM-1'in erken sepsis tanısında yararlı olduğu bildirilmektedir (Zhang et al., 2012).

2.4.4. Prognostik Değeri

sTREM-1 sadece tanı değil, prognoz açısından da araştırılmıştır. Yüksek sTREM-1 düzeyleri genellikle daha ağır hastalık seyri ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (Giamarellos-Bourboulis et al., 2006). Ayrıca, tedaviye yanıt veren hastalarda sTREM-1 seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu da biyobelirtecın hastalık takibinde kullanılabileceğini göstermektedir.

2.4.5. Türkiye'den Bulgular

Türkiye'de yapılan çalışmalar da sTREM-1'in klinik değerini desteklemektedir. Kaya ve arkadaşları (2018), yoğun bakımda yatan sepsis şüphesi olan 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, plazma sTREM-1 düzeylerinin sepsisli grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu, özgüllüğün ise %85'e ulaştığını rapor etmiştir.

Başka bir çalışmada Demirci S. ve ark. (2020), çocuk yoğun bakım hastalarında sTREM-1'i değerlendirmiş ve yüksek düzeylerin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu sonuç, Türkiye'deki pediatrik popülasyonda da biyobelirtecın önemini ortaya koymaktadır.

2.4.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyonu

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, sTREM-1'in tek başına değil, diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımının daha güçlü sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Örneğin, Gibot ve ark. (2012), CRP ve PCT ile birlikte sTREM-1'i değerlendirdiklerinde tanısal doğruluğun tek başına biyobelirteçlere kıyasla anlamlı derecede arttığını göstermiştir.

Yine, suPAR ve PTX3 ile birlikte kullanıldığında mortalite öngörüsünde daha güçlü sonuçlar elde edilmiştir (Huang et al., 2018). Böylece sTREM-1, multimarker paneller içinde önemli bir yer edinmektedir.

2.4.7. Sınırlılıklar

sTREM-1 ölçümünün klinik kullanımıyla ilgili bazı sınırlılıklar vardır:

1. Standart ölçüm yöntemlerinin olmaması: Çeşitli ELISA kitleri kullanılsa da sonuçların standardizasyonu sınırlıdır.
2. Maliyet: CRP'ye göre daha pahalıdır ve birçok merkezde henüz rutin olarak kullanılamamaktadır.
3. Kesin eşik değerler: Farklı çalışmalar farklı cut-off değerleri önermektedir. Bu durum klinik karar vermeyi zorlaştırabilir (Wu et al., 2012).

2.4.8. Gelecek Perspektifler

sTREM-1'in sepsis tanısındaki yeri giderek güçlenmektedir. Özellikle hızlı tanı testleri ve point-of-care kitlerinin geliştirilmesi ile önümüzdeki yıllarda yaygın klinik kullanımının mümkün olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, sTREM-1 düzeylerinin antibiyotik yönetiminde rehberlik edebileceği ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabileceği düşünülmektedir (Gibot & Cravoisy, 2004).

2.5. Pentraxin 3 (PTX3) ve Sepsis Tanısındaki Yeri

2.5.1. Moleküler Yapı ve İmmünolojik Rolü

Pentraxin ailesi, akut faz yanıtında görev alan önemli plazma proteinlerini kapsar. Bu ailenin klasik üyeleri CCRP) ve serum amiloid P bileşiği (SAP) iken, uzun pentraxinlerden en iyi tanımlananı Pentraxin 3 (PTX3)'tür (Garlanda et al., 2005). PTX3, makrofajlar, dendritik hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α) ve mikrobiyal komponentlerin (ör. lipopolisakkarit) uyarısı ile sentezlenir (Bottazzi et al., 2010).

CRP'den farklı olarak PTX3, lokal inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. Çünkü karaciğer kaynaklı değil, enfeksiyon odağındaki hücrelerden salgılanır (Introna et al., 2009). Bu nedenle özellikle sepsis gibi sistemik inflamatuvar süreçlerde daha özgül bilgi sağlayabilmektedir.

2.5.2. Sepsis Tanısında Kullanımı

Sepsis tanısında hızlı ve güvenilir biyobelirteçlerin kullanımı kritik önemdedir. PTX3, enfeksiyonların erken döneminde hızla yükselmesi nedeniyle dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda PTX3 düzeylerinin sepsisli hastalarda sağlıklı kontrollere ve non-enfeksiyöz SIRS olgularına kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Mauri et al., 2010).

Özellikle yoğun bakım hastalarında PTX3, sepsis tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Örneğin, Muller ve ark. (2001), PTX3 düzeylerinin sepsisli hastalarda anlamlı artış gösterdiğini ve CRP'den daha erken yükseldiğini saptamıştır.

PTX3 düzeylerinin sepsis tanısındaki performansı Çizelge 2.1'de özetlenmektedir.

Çizelge 2.1. Sepsis Tanısında PTX3'ün Tanısal Performansı

Çalışma	Hasta grubu	PTX3 cut-off (ng/mL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Muller et al. (2001)	Yoğun bakım, sepsis (n=97)	2.0	82	78
Mauri et al. (2010)	Sepsis ve non-enfeksiyöz SIRS (n=150)	3.5	85	80
Bastrup-Birk et al. (2013)	Septik şok hastaları (n=250)	4.0	88	84
Türkiye çalışması – Yıldız et al. (2017)	Yoğun bakım (n=60)	3.0	80	82

2.5.3. Prognostik Önemi

PTX3 sadece tanı değil, prognoz açısından da değer taşımaktadır. Yüksek PTX3 düzeyleri septik şok ve mortalite ile güçlü biçimde ilişkilendirilmiştir (Bottazzi et al., 2010). Bastrup-Birk ve ark. (2013), PTX3'ün 28 günlük mortaliteyi öngörmeye PCT ve CRP'den daha üstün olduğunu bildirmiştir.

Ayrıca antibiyotik tedavisine yanıtla birlikte PTX3 seviyelerinin azalması, biyobelirtecine hasta takibinde de kullanılabileceğini göstermektedir (Uusitalo-Seppälä et al., 2013b).

2.5.4. Türkiye'den Bulgular

Türkiye'de de PTX3 üzerine çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır.

- Yıldız ve ark. (2017): Yoğun bakım ünitesinde sepsisli 60 hasta ile yaptıkları çalışmada, PTX3 düzeylerinin sepsis tanısında %80 duyarlılık ve %82 özgüllük sağladığını göstermiştir.
- Köksal ve ark. (2019): Pediatrik sepsis olgularında PTX3 düzeylerinin mortaliteyle güçlü ilişkili olduğunu, yüksek değerlerin kötü prognozu öngördüğünü rapor etmiştir.

Bu bulgular, Türkiye popülasyonunda da PTX3'ün tanısal ve prognostik değerini desteklemektedir.

2.5.5. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyon

Tek başına bir biyobelirtecine sepsis tanısında yeterli olmayabileceği göz önünde bulundurulduğunda, PTX3'ün diğer biyobelirteçlerle kombinasyonu ilgi çekmektedir.

- CRP ve PCT ile birlikte kullanıldığında tanısal doğruluk artmaktadır (Mauri et al., 2010).
- PTX3 + sTREM-1 kombinasyonu, özellikle septik şok olgularında mortaliteyi öngörmeye güçlü bir panel oluşturmuştur (Huang et al., 2018).

2.5.6. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifler

PTX3 ölçümünün bazı sınırlılıkları vardır:

1. Standardizasyon sorunu: Kullanılan kitler arasında ölçüm farklılıkları görülebilir.
2. Yaygın erişim eksikliği: Henüz rutin laboratuvarlarda yaygın kullanılmamaktadır.
3. Kesin cut-off değerleri: Farklı çalışmalarda farklı eşik değerler bildirilmektedir.

Gelecekte point-of-care testlerin geliştirilmesi ve kitlerin standardize edilmesiyle PTX3'ün klinik kullanımı daha da artabilir. Ayrıca, immünmodülatör tedavilerle ilişkisi araştırılan PTX3, potansiyel bir hedef biyomarker olarak öne çıkmaktadır.

2.6. Neopterin (NEOP) ve Sepsis Tanısındaki Yeri

2.6.1. Neopterin'in Biyokimyasal Özellikleri ve Üretimi

Neopterin (NEOP), pteridin türevi bir biyomoleküldür ve özellikle monosit/makrofajlar tarafından sentezlenir. Üretimi esas olarak interferon-gamma (IFN- γ) tarafından uyarılır (Fuchs et al., 1992). Bu nedenle neopterin, hücrel immün aktivitenin ve Th1 aracılı immün yanıtın dolaylı bir belirteçidir.

Normal koşullarda düşük düzeylerde bulunan NEOP, viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler gibi durumlarda yükselir (Widner et al., 2000). Ancak sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarda plazma ve idrarda neopterin düzeylerinin belirgin artış gösterdiği defalarca ortaya konmuştur.

2.6.2. Sepsis Patofizyolojisinde Rolü

Sepsis, enfeksiyona karşı dengesiz immün yanıt ile karakterizedir. IFN- γ aracılı makrofaj aktivasyonu sırasında NEOP üretimi artar. NEOP serbest radikallerin üretimini artırarak oksidatif stresin artmasına katkıda bulunur (Murr et al., 2002). Böylece hem konak savunması hem de doku hasarı süreçlerinde yer alır.

Bu biyolojik özellikleri nedeniyle NEOP, sepsis patofizyolojisinin önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir.

2.6.3. Tanısal Değer

NEOP düzeyleri, sepsisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla oldukça yüksektir. Ayrıca non-enfeksiyöz SIRS ile karşılaştırıldığında da belirgin farklar bildirilmiştir. Örneğin, Katanik et al. (2013), sepsisli hastalarda plazma NEOP düzeylerinin anlamlı derecede arttığını ve CRP'ye göre daha özgül olduğunu göstermiştir.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda da benzer bulgular rapor edilmiştir. Çetin ve ark. (2014), yoğun bakım hastalarında sepsis tanısında NEOP’un %78 duyarlılık ve %75 özgüllük sağladığını belirtmiştir.

NEOP düzeylerinin sepsis tanısındaki performansı Çizelge 2.2’de özetlenmektedir.

Çizelge 2.2. Sepsis Tanısında NEOP’un Tanısal Performansı

Çalışma	Hasta grubu	Neopterin cut-off (nmol/L)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Katanik et al. (2013)	Sepsis ve non-enfeksiyöz SIRS (n=120)	15	80	76
Ledochowski et al. (2000)	Septik şok (n=85)	18	82	77
Çetin et al. (2014)	Yoğun bakım (n=70, Türkiye)	16	78	75
Demir et al. (2016)	Yoğun bakım, sepsis (n=60, Türkiye)	20	81	79
Karakaya et al. (2019)	Pediyatrik sepsis (n=55, Türkiye)	14	77	73

2.6.4. Prognostik Önemi

NEOP sadece tanıda değil, aynı zamanda prognozda da önemli bilgiler sağlayabilir. Yüksek NEOP düzeyleri, sepsisli hastalarda mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Ledochowski et al., 2000). Özellikle septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişen olgularda NEOP düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Türkiye’den Demir ve ark. (2016), NEOP düzeylerinin 28 günlük mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğunu ve yüksek seviyelerin kötü prognozla ilişkili bulunduğunu göstermiştir.

2.6.5. Türkiye’den Çalışmalar

- Çetin ve ark. (2014): Yoğun bakım hastalarında NEOP, sepsis tanısında %78 duyarlılık ve %75 özgüllük göstermiştir.
- Demir ve ark. (2016): Sepsisli hastalarda yüksek NEOP düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur.
- Karakaya ve ark. (2019): Pediyatrik yoğun bakım hastalarında NEOP seviyelerinin özellikle septik şok gelişen olgularda anlamlı derecede arttığını rapor etmiştir.

Bu veriler, NEOP'un Türk popülasyonunda da hem tanısal hem de prognostik değeri olduğunu desteklemektedir.

2.6.6. Diğer Biyobelirteçlerle Karşılaştırmalar

NEOP, CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında daha çok immün aktivitenin göstergesi olarak öne çıkar.

- CRP: Daha hızlı yükselir, ancak özgüllüğü düşüktür.
- PCT: Bakteriyel enfeksiyonlarda güçlüdür, fakat viral enfeksiyonlarda sınırlıdır.
- NEOP: Viral ve bakteriyel sepsiste artar, özellikle hücresel immün yanıtı yansıtır.

Bazı çalışmalarda, NEOP + PCT kombinasyonunun tek başına kullanımdan daha yüksek tanısal doğruluk sağladığı bildirilmiştir (Fuchs et al., 1992; Katanik et al., 2013).

2.6.7. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifler

NEOP ölçümünün bazı sınırlılıkları vardır:

1. Spesifik olmaması: Viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarda da artabilir.
2. Laboratuvar erişimi: Her merkezde rutin ölçüm yapılamamaktadır.
3. Kesin cut-off değerlerinin farklılığı: Çalışmalar arasında değişkenlik vardır.

Gelecekte, NEOP'un diğer biyobelirteçlerle kombine edilmesi ve standardizasyon çalışmalarının yapılmasıyla klinik kullanımının artması beklenmektedir.

2.7. suPAR ve Sepsis Tanısındaki Yeri

2.7.1. Moleküler Yapı ve İmmünolojik Rolü

suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor), hücre yüzeyinde bulunan uPAR (CD87) molekülünün çözünür formudur. uPAR, monositler, nötrofiller, T lenfositler ve endotel hücrelerinde eksprese edilir (Thunø, Macho, & Eugen-Olsen, 2009). Plazmaya salınan suPAR, inflamatuvar aktivitenin ve immün sistem aktivasyonunun önemli bir göstergesidir.

Sepsis sırasında immün sistemin aşırı aktivasyonu nedeniyle suPAR düzeyleri hızla artar. Bu artış, enfeksiyonun ciddiyetini ve immün sistemin yanıt gücünü yansıtır.

2.7.2. Sepsis Patofizyolojisinde Rolü

Sepsis patogeneğinde immün sistem hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile uPAR proteolize uğrayarak dolaşıma suPAR formunda salınır. Yüksek suPAR düzeyleri, immün aktivasyonun

sürekliliğini gösterir ve genellikle hastalık şiddetiyle korelasyon içindedir (Eugen-Olsen et al., 2010b).

Ayrıca, suPAR düzeyleri organ disfonksiyonu ve mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur (Hoenigl et al., 2013). Bu nedenle yalnızca tanısal değil, prognostik biyobelirteç olarak da değerlidir.

2.7.3. Tanısal Kullanım

Sepsisli hastalarda suPAR düzeyleri sağlıklı bireylere ve non-enfeksiyöz SIRS hastalarına göre belirgin derecede yüksektir.

- Hoenigl ve ark. (2013) yoğun bakım hastalarında suPAR'ın sepsis tanısında %80 duyarlılık ve %72 özgüllük sağladığını göstermiştir.
- Koch ve ark. (2011) suPAR düzeylerinin CRP ve PCT'den bağımsız olarak sepsis tanısına katkı sağladığını bildirmiştir.

Türkiye'den Kaya ve ark. (2018), yoğun bakım hastalarında suPAR'ın sepsis tanısında PCT'ye yakın doğruluk sergilediğini ve cut-off değerini 6 ng/mL olarak belirlemiştir.

2.7.4. Prognostik Değer

suPAR'ın en güçlü yönü mortaliteyi öngörme kapasitesidir.

- Eugen-Olsen ve ark. (2010b), sepsisli hastalarda yüksek suPAR düzeylerinin 28 günlük mortaliteyle güçlü şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.
- Velissaris ve ark. (2019), suPAR düzeylerinin SOFA (Sequential Organ Failure Assessment: Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme) ve APACHE II skorları ile korele olduğunu, yüksek düzeylerin kötü prognozu yansıttığını belirtmiştir.
- Türkiye'den Demirci H. ve ark. (2020), yoğun bakım hastalarında >10 ng/mL suPAR düzeyinin 30 günlük mortaliteyi öngörmeye yüksek doğruluk sağladığını bulmuştur.

Dolayısıyla suPAR, hem erken tanıda hem de uzun dönem prognozda klinik olarak faydalı görünmektedir.

suPAR düzeylerinin sepsis tanısındaki ve prognozunun belirlenmesindeki performansı Çizelge 2.3'te özetlenmektedir.

Çizelge 2.3. suPAR'ın Sepsis Tanısında ve Prognostik Değerinde Performansı

Çalışma	Hasta grubu	Cut-off (ng/mL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Prognostik değer (Mortalite ile ilişki)
Koch et al. (2011)	Yoğun bakım, sepsis (n=120)	5	78	70	Yüksek düzeyler ↑ mortalite
Hoenigl et al. (2013)	Sepsis (n=95)	6	80	72	Yüksek düzeyler 28 günlük mortalite ile ilişkili
Eugen-Olsen et al. (2010b)	Çok merkezli sepsis (n=1000)	7	82	74	Yüksek suPAR mortaliteyi güçlü öngördü
Kaya et al. (2018)	Yoğun bakım, Türkiye (n=85)	6	77	73	Yüksek düzeyler kötü prognozla ilişkili
Demirci H. et al. (2020)	Yoğun bakım, Türkiye (n=70)	10	79	75	>10 ng/mL suPAR, 30 günlük mortaliteyi öngördü
Aydın et al. (2021)	Pediyatrik yoğun bakım, Türkiye (n=60)	5	76	71	Yüksek düzeyler mortalite ile ilişkili
Velissaris et al. (2019)	Yetişkin sepsis (n=150)	7	80	74	suPAR düzeyleri SOFA ve APACHE II skorlarıyla korele

2.7.5. Türkiye'den Bulgular

- Kaya ve ark. (2018): suPAR, yoğun bakım sepsisli hastalarda PCT kadar değerli bulunmuş, cut-off 6 ng/mL.
- Demirci H. ve ark. (2020): Yüksek suPAR (>10 ng/mL) düzeyleri mortaliteyi güçlü şekilde öngördü.
- Aydın ve ark. (2021): Pediyatrik yoğun bakım hastalarında suPAR, sepsis tanısı ve mortalite öngörüsünde anlamlı bulundu.

Bu veriler, Türkiye'de suPAR'ın klinik pratikte önem kazandığını göstermektedir.

2.7.6. Diğer Biyobelirteçlerle Kombinasyon

suPAR tek başına değerli olsa da, PCT, CRP ve laktat ile kombine edildiğinde tanılal gücü artmaktadır.

- PCT: Bakteriyel enfeksiyona özgül, suPAR ise genel immün aktiviteyi yansıtır.
- CRP: Daha az özgül, ancak ucuz ve yaygın.

- Laktat: Doku hipoperfüzyonunu yansıtır, suPAR ile kombine edildiğinde mortalite öngörüsü daha güçlüdür (Velissaris et al., 2019).

2.7.7. Sınırlılıklar ve Gelecek Perspektifler

- Spesifik değil: Sepsis dışındaki inflamatuvar durumlarda da yükselebilir.
- Kesin cut-off yok: Çalışmalar arasında farklı eşik değerler (4–10 ng/mL).
- Maliyet: Rutin CRP/PCT'ye göre daha pahalıdır.

Buna rağmen, özellikle prognostik öngöründe diğer biyobelirteçlere üstünlüğü vardır. Gelecekte multimarker panellerde yer alması beklenmektedir.

2.8. Biyobelirteçlerin Kombine Kullanımı ve Gelecek Perspektifler

Sepsis tanısında ve prognozun belirlenmesinde her biyobelirtecin farklı üstünlükleri bulunmaktadır (Çizelge 2.4, Şekil 2.1):

- CRP, kolay erişilebilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle pratikte yaygın kullanılmaktadır; ancak özgüllüğü sınırlıdır.
- PCT, sepsisin erken tanısında, antibiyotik başlanma zamanlamasında ve tedavi yanıtının izlenmesinde etkili rol oynar.
- sTREM-1, enfeksiyonun non-enfeksiyöz inflamasyondan ayrımında güçlüdür.
- PTX3, hem tanısal hem de prognostik açıdan CRP'den üstün bulunmuştur.
- Neopterin, hücrel immün yanıtı yansıtır ve mortaliteyle ilişkilidir.
- suPAR, özellikle mortalite tahmininde öne çıkmaktadır.

Bununla birlikte tek başına sepsis tanısında ve prognoz öngörüsünde sınırlılıkları da olduğu için, son yıllarda kombinasyon yaklaşımları öne çıkmaktadır. Birden fazla biyobelirtecin aynı anda kullanılması, tanısal doğruluğu ve prognostik gücü artırabilmektedir (Pierrakos & Vincent, 2010).

2.8.1. Tanısal Performansın Artışı

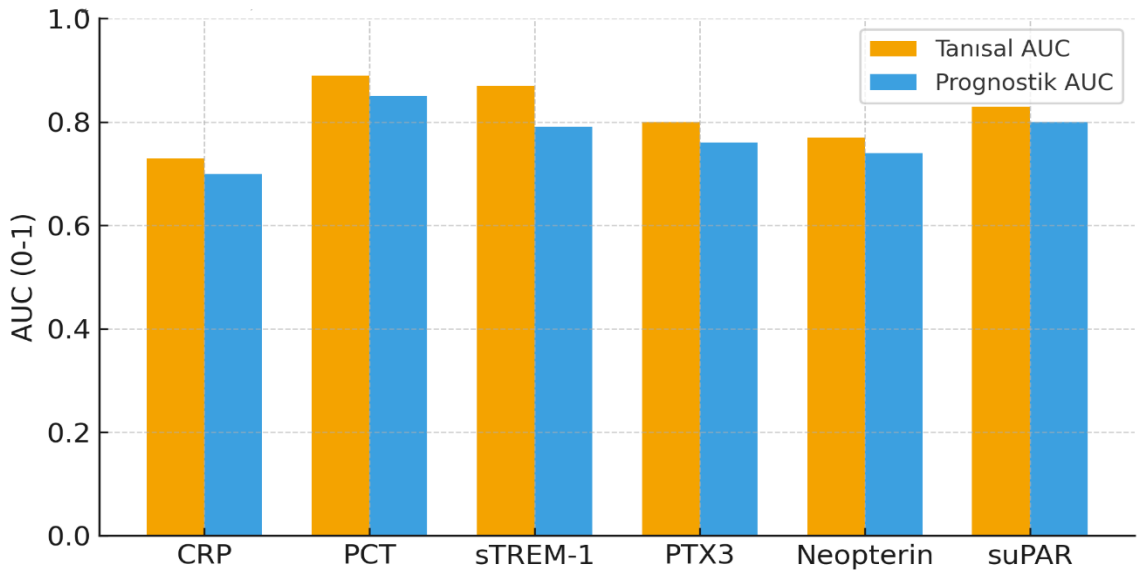
Çalışmalar, CRP ile prokalsitonin (PCT) veya sTREM-1'in birlikte kullanılmasının, tek başına kullanımına göre sepsis tanısında duyarlılık ve özgüllüğü anlamlı şekilde yükselttiğini göstermektedir (Gibot ve ark., 2005). PTX3 ve suPAR gibi yeni nesil belirteçlerin eklenmesi, özellikle non-enfeksiyöz SIRS ile sepsisin ayrımında değerli bulunmuştur.

- Örnek: CRP + sTREM-1 kombinasyonu → Duyarlılık %90, özgüllük %85

- Örnek: PTX3 + suPAR kombinasyonu → Mortalitenin öngörüsünde tek başına SOFA skorundan daha güçlü.

Çizelge 2.4. Araştırılacak biyobelirteçlerin biyolojik ve analitik özellikleri, sepsis tanı ve prognozundaki klinik performansları

Biyobelirteç	Kaynak Hücre	Ana Uyarıcılar	Yarılma Ömrü / Dinamikler	Tanısal Kullanım	Prognostik Kullanım
CRP	Hepatosit	IL-6, IL-1 β	≈19 saat, seri ölçümde anlamlı	Enfeksiyon tanısında yardımcı	Seri ölçümde tedavi yanıtı
PCT	Tiroid C-hücreleri, monosit, hepatosit, akciğer epiteli	IL-6, TNF- α , LPS	Hızlı yükselir (4-6 saat), yarılma ömrü ≈24 saat	Bakteriyel sepsis için özgül, erken tanı	Mortalite ve tedavi yanıtı öngörüsü
sTREM-1	Nötrofil, Monosit	PAMP/DAMP	Hızlı yükselir, enfeksiyon seçici	Sepsis vs non-enfeksiyöz ayrımı	Kısıtlı
PTX3	Nötrofil, Endotel	IL-1 β , TNF- α	Erken yükseliş, hızlı dinamik	Erken sepsis tanısı	Mortalite öngörüsü
Neopterin	Makrofaj	IFN- γ	Yavaş yükselir, immün aktivite göstergesi	Tanı değeri kısıtlı	Kronikleşme ve prognoz
suPAR	Çoklu hücreler	Genel immün aktivasyon	Stabil, prognoz göstergesi	Tanı değeri sınırlı	Risk katmanlaması, mortalite öngörüsü



Şekil 2.1. Biyobelirteçlerin sepsiste tanısal ve prognostik AUC (Area Under the Curve: Eğrinin Altındaki Alan) değerleri.

2.8.2. Prognostik Güç

Biyobelirteç kombinasyonları, mortalite tahmininde de avantaj sağlamaktadır. Çok sayıda belirteci ve meta-analiz verilerini kapsamlı güncel bir derlemede inceleyen He ve ark. (2024) sTREM-1'in tanısallık duyarlılığının yüksek olduğunu, suPAR ve PTX3'ün prognostik değerinin daha öne çıktığını ve PCT'nin antibiyotik yönetimindeki rolünün iyi desteklendiğini özetleyerek, multimarker panellerin ve yapay zekâ uygulamalarının önemini vurgulamıştır. Ayrıca, seri ölçümlerle biyobelirteçlerin dinamik değişimlerinin izlenmesi, mortalite riskini daha güvenilir biçimde ortaya koymaktadır.

2.8.3. Gelecek Perspektifler

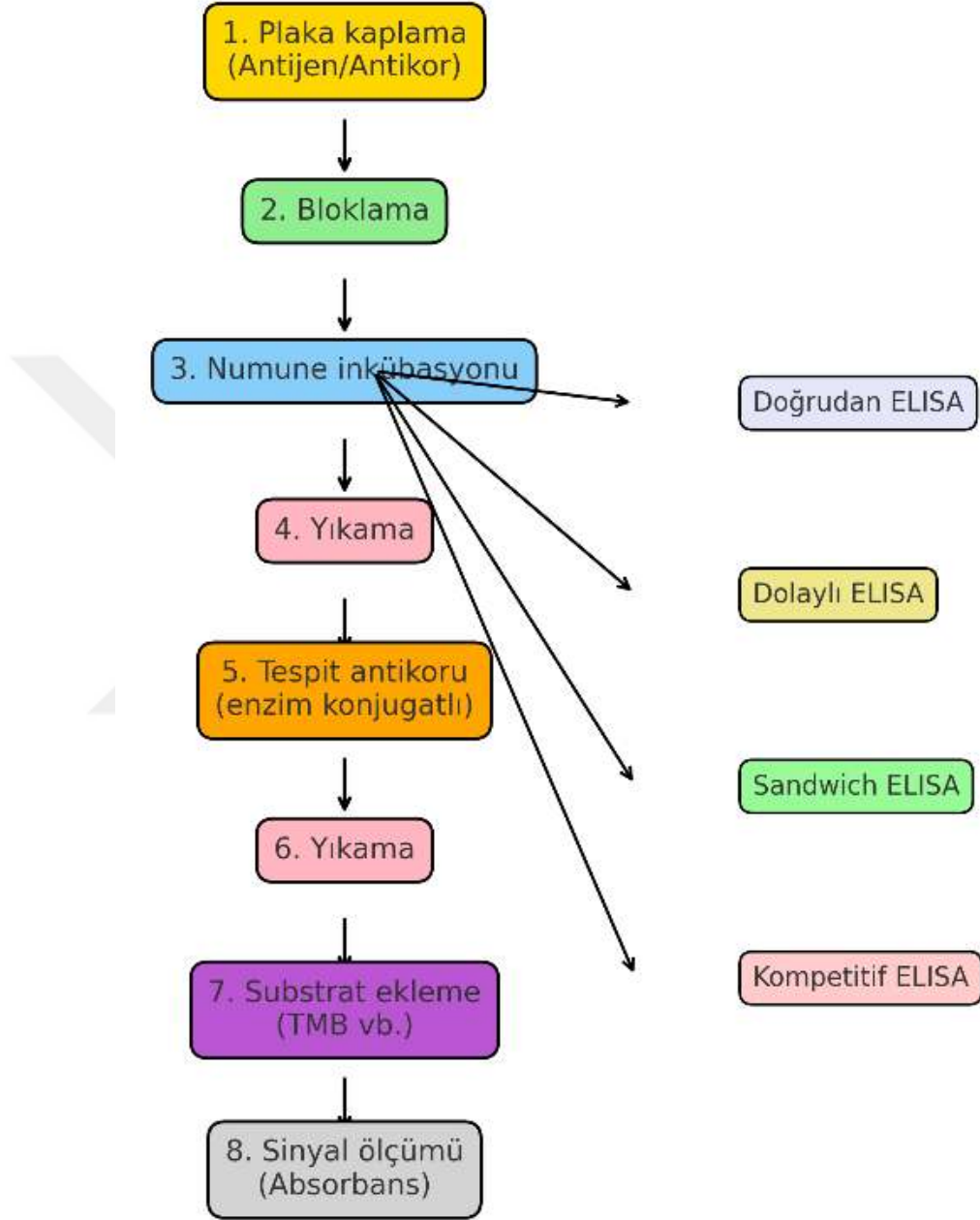
- Çoklu biyobelirteç panelleri (ör. CRP, PTX3, suPAR birlikte) klinik kullanıma adaydır.
- Omik teknolojiler (proteomik, metabolomik) ile yeni biyobelirteçler keşfedilmekte, mevcut panellere entegre edilmektedir.
- Yapay zekâ destekli modeller, biyobelirteç verilerini klinik skorlarla (SOFA, APACHE II) birleştirerek mortalite tahmininde daha yüksek doğruluk sağlamaktadır.

2.9. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Yöntemi

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), antijen-antikor etkileşimlerinin enzim aracılı sinyale dönüştürülmesi prensibine dayanan, immünoagnostikte yaygın kullanılan bir katı faz analizidir. Polistiren mikrotitre kuyucuklarının yüzeyi hedef molekülle (antijen veya antikor) kaplanır; kaplanmamış bölgeler protein/dengeleyici ajanlarla bloklanarak özgül olmayan bağlanma engellenir. Ardından, örnek (serum, plazma, hücre süpernatantı vb.) inkübe edilir ve hedef-bağlayıcı kompleksler oluştuğundan sonra yıkama adımları serbest bileşenleri uzaklaştırır. Tespit için, ya doğrudan enzimle konjuge edilip özgül bağlanan antikorlar (doğrudan ELISA) ya da hedefe bağlanan birincil antikorun ardından enzim konjugatlı ikincil antikor (dolaylı ELISA) kullanılır. Sandwich ELISA'da hedef antijen, katı fazdaki "yakalama" antikoru ile tutulur; ikinci, farklı epitopa yönelmiş "tespit" antikoru (enzim-konjugatlı veya ardından enzimli streptavidin vb.) sinyal üretir. Kompetitif ELISA'da ise örnek analiti, sabit miktardaki enzimli ligandla yarışır; sinyal analit konsantrasyonu ile ters orantılıdır (Şekil 2.1) (Engvall & Perlmann, 1971; Lequin, 2005; Wild, 2013).

Tipik enzim raporlayıcılar arasında horseradish peroxidase (HRP) ve alkaline phosphatase (AP) bulunur. HRP için TMB substratı oksidasyonla renkli ürün oluşturur; reaksiyonun durdurulmasıyla maksimum absorbans genellikle 450 nm'de ölçülür. Analitik performans; antikorların afinite/özgüllüğü, kaplama yoğunluğu, bloklama tipi, yıkama etkinliği ve matris etkileri tarafından belirlenir. Dinamik aralık, sinyal-gürültü oranı ve limit of detection parametreleri, kalibrasyon eğrisi (genelde 4PL/5PL regresyon) üzerinden tayin edilir. Çoklu örnek işleme kapasitesi (96/384 kuyucuk), düşük cihaz gereksinimi ve maliyet etkinliği ELISA'yı rutin tanı ve araştırmada

cazip kılar. Bununla birlikte, epitop maskelenmesi, çapraz reaksiyon ve kanca (hook) etkisi gibi kaynaklar hatalı düşük/yüksek okumalara yol açabilir; uygun dilüsyon ve doğrulama kontrolleri kritik önemdedir (Hnasko, 2015; Wild, 2013).



Şekil 2.2. ELISA iş akışı ve çeşitleri

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar

Otomatik pipetler	Pipet4u (20-200µp ve 100-1000µp)
450 nm filtreli mikro plaka okuyucu	Chromate
Santrifüj	Nüve NF 1200
37°C'yi koruyan inkübatör	Abbott Commander
Mkrosantrifüj	Nüve NF 048
Vorteks	Nüve
Derin dondurucu(-20°C)	Bosch
Otomatik yıkama makinası	Combiwash Human

3.2. Kullanılan Malzemeler

Human Strem-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1) ELISA Kit RE3200H
Human PTX3/TSG-14 (Pentraxin 3) ELISA Kit RE3185H
Human NEOP (Neopterin) ELISA Kit ESD0106H
Human suPAR (Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor) ELISA Kit RE2538H
Mikro ELISA plakası
Referans standart
Konsantre Biotinlenmiş tespit antikoru (100x)
Konsantre HRP konjugatı (100x)
Numune ve Referans Standart seyreltici
Biotinlenmiş tesbit antikoru seyreltici
HRP konjugat seyreltici
Konsantre Yıkama tampon (25x)
Substrat reaktifi
Durdurma çözeltisi

3.3. Kan Örnekleri

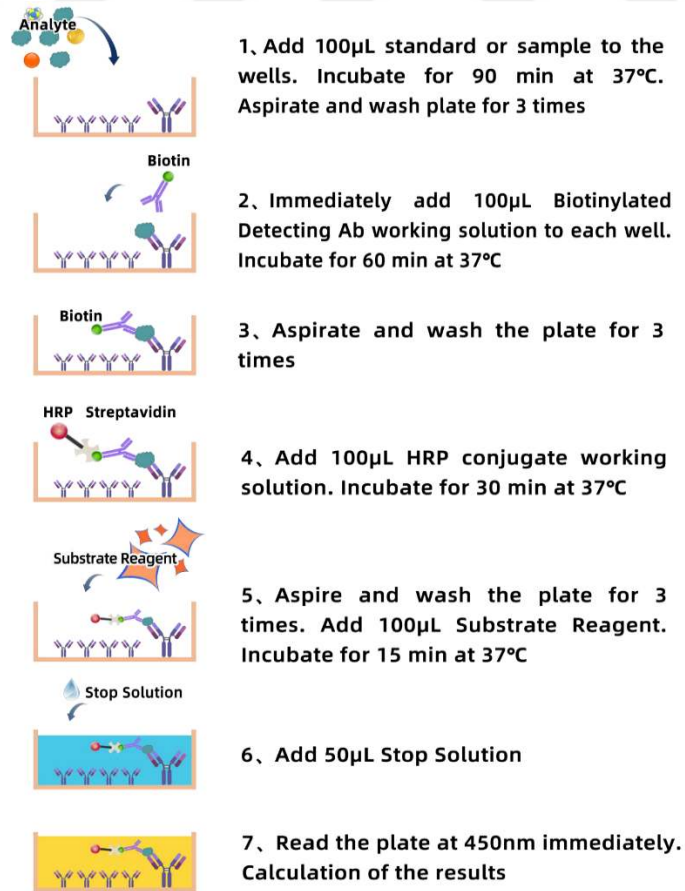
Başlıca sepsis biyobelirteçlerinden olan sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR in sepsisli hastalardan ve sağlıklı gönüllü bireylerden alınan serum örneklerinde incelenerek tanısal ve prognostik önemlerinin araştırılması amaçlanan bu prognostik longitudinal (izlemsel) vaka-kontrol çalışmasında; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinde yatan sepsisli hastalardan sepsis tanısı aldıkları ilk gün ve yedinci gün olmak üzere 2 defa kan örneği alındı ve dosya bilgilerinden WBC, CRP ve PCT sonuçları alındı. Sağlıklı gönüllü

kişilerden WBC, CRP ve PCT sonuçları normal aralıkta olanlar kontrol grubunu oluşturdu. Kan örneklerinin serumundan ELISA yöntemiyle Human sTREM-1, Human PTX3/TSG-14, Human NEOP, Human suPAR düzeylerine bakıldı.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Karar No: 19 ve Tarih: 05.04. 2024) ile katılımcılara onam formu doldurularak gerçekleştirildi.

3.4. Biyobelirteçlerin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) Yöntemi ile İncelenmesi

Serum örneklerinde biyobelirteçlerin araştırılması için Sandviç ELISA yöntemi uygulandı. Sepsis tanısı olan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınarak santrifüj edilip -20°C’de saklanan serum örnekleri ve tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Spesifik antikorla kaplanmış mikropılaka kuyucuklarına standartlar ve örnekler eklenerek spesifik antikorla birleştirildi. Ardından biyotinlenmiş tespit antikoru ve HRP konjugatı eklendi. Substrat eklenince mavi renk oluşturan enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü, örnek konsantrasyonu standart eğri ile hesaplandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sandviç ELISA test prosedürü özeti.

3.4.1. Reaktif Hazırlama

1. Tüm reaktifleri oda sıcaklığına (18–25°C) getirildi. (Eğer kit tek bir deneyde tamamen kullanılmayacaksa, sadece gerekli strip ve reaktifleri çıkarın. Geri kalanları önerilen koşullarda saklayın).

2. Yıkama Tamponu (Wash Buffer):

30 mL Konsantre Yıkama Tamponunu 720 mL distile su ile seyreltildi. Böylece toplamda 750 mL Yıkama Tamponu elde edildi (Konsantrede kristaller oluşmuşsa, 40°C su banyosunda hafifçe karıştırarak çözülmesini sağlayın).

3. Standart Çalışma Solüsyonu (Standard Working Solution):

Standartı 10.000×g’de 1 dakika santrifüj edildi.

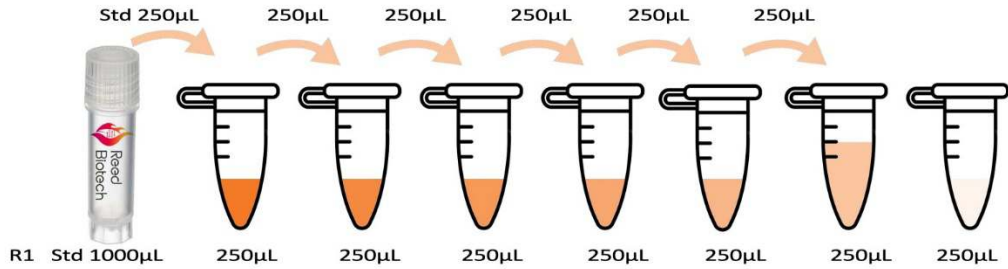
1 mL Referans Standart & Örnek Seyreltici eklendi, 10 dakika beklendi ve birkaç kez nazikçe ters çevirildi.

Tamamen çözüldükten sonra pipetle iyice karıştırıldı. Bu işlem 1000 pg/mL’lik bir çalışma solüsyonu oluşturdu.

Alternatif olarak, 1–2 dakika beklettikten sonra düşük hızda vortex ile karıştırabilirsiniz.

Vortex sırasında oluşan kabarcıklar düşük hızda santrifüj ile giderilebilir.

Standart solüsyonlar iki kat seri sulandırım ile aşağıdaki şekilde seyreltildi (Şekil 3.2):



Şekil 3.2. Standartların iki kat seri sulandırım ile seyreltilmesi

Human Strem-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1) ELISA Kit RE3200H

100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.57 pg/mL

Seyreltme yöntemi:

7 adet EP tüp alıp, her birine 250 µL Referans Standart & Örnek Seyreltici eklendi.

İlk tüpe 250 µL 100 pg/mL çalışma solüsyonu eklendi ve karıştırarak 50 pg/mL elde edildi.

Her bir sonraki tüpe önceki tüpten 250 µL aktararak seyreltmeye devam edildi.

Son tüp boş (blank) olarak bırakılıp, önceki tüpten solüsyon eklenmedi.

Human PTX3/TSG-14 (Pentraxin 3) ELISA Kit RE3185

1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63 pg/mL

Seyreltme Yöntemi:

7 adet EP tüp alıp, her birine 250 µL Referans Standart & Örnek Seyreltici eklendi.

İlk tüpe 250 µL 1000 pg/mL çalışma solüsyonu ekleyip ve karıştırarak 500 pg/mL elde edildi.

Bu işlemi sırayla diğer tüplere uygulayarak seyreltmeleri yapıldı.

Son tüp boş (blank) olarak bırakılıp, önceki tüpten solüsyon eklenmedi.

Human NEOP (Neopterin) ELISA Kit ESD0106H

500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.82 pg/mL

Seyreltme Yöntemi:

7 adet EP tüp alıp, her birine 250 µL Referans Standart & Örnek Seyreltici eklendi.

İlk tüpe 250 µL 500 pg/mL çalışma solüsyonu ekleyip ve karıştırarak 250 pg/mL elde edildi.

Bu işlemi sırayla diğer tüplere uygulayarak seyreltmeleri yapıldı.

Son tüp boş (blank) olarak bırakılıp, önceki tüpten solüsyon eklenmedi..

Human suPAR (Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor) ELISA Kit RE2538H

10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16 ng/mL

Seyreltme Yöntemi:

7 adet EP tüp alıp, her birine 250 µL Referans Standart & Örnek Seyreltici eklendi.

İlk tüpe 250 µL 500 pg/mL çalışma solüsyonu ekleyip ve karıştırarak 250 pg/mL elde edildi.

Bu işlemi sırayla diğer tüplere uygulayarak seyreltmeleri yapıldı.

Son tüp boş (blank) olarak bırakılıp, önceki tüpten solüsyon eklenmedi.

4. Biotinlenmiş Tespit Antikoru Çalışma Solüsyonu (Biotinylated Detection Ab Working Solution):

Deneyden önce gerekli miktarı hesaplandı (100 µL/kuyu).

Hesaplanandan biraz fazla hazırlandı.

Konsantre biyotinlenmiş tespit antikoru 800×g'de 1 dakika santrifüj edildi.

100× Konsantre Biotinli Antikoru, Biotinli Antikor Seyreltici ile 1:99 oranında seyreltildi.

5. HRP Konjugat Çalışma Solüsyonu (HRP Conjugate Working Solution):

Deneyden önce gerekli miktarı hesaplandı (100 µL/kuyu).

Hesaplanandan biraz fazla hazırlandı.

Konsantre HRP Konjugatı 800×g'de 1 dakika santrifüj edildi.

100× Konsantre HRP Konjugatı, HRP Konjugat Seyreltici ile 1:99 oranında seyreltildi.

3.4.2. Test Prosedürü

1. Mikro ELISA Plakası: Kullanılacak şeritler plaka çerçevesinden çıkarıldı. Kullanılmayan şeritler, kurutucu içeren alüminyum folyo torbasına geri konulup, önerilen saklama koşullarına göre mühürlenerek saklandı.
2. Boş, standart ve örnek kuyularının belirlenmesi: Her bir standart dilüsyonu, boş ve standartlar micro ELISA kuyusunun dibine 100 µL eklendi. Arkasından serum örnekleri sırasıyla 100 µL mikro ELISA kuyusunun dibine eklendi. Plaka, kit ile birlikte verilen kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de 90 dakika inkübe edildi.
3. Yıkama: Plaka 3 kez yıkandı. Ardından her kuyuya 100 µL Biyotinlenmiş tespit Antikoru (Ab) çalışma çözeltisi eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de 1 saat inkübe edildi.
4. Yıkama işlemi: Her kuyudaki çözelti boşaltıldı, 300 µL yıkama tamponu eklendi, 0.5 dakika bekletilir, ardından çözelti boşaltılır ve temiz emici kağıtla kurulandı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında mikrolaka yıkayıcı kullanıldı. Yıkama işleminden hemen sonra test şeritleri kullanıldı. Kuyuların kurummasına izin verilmedi.
5. HRP Konjugat eklenmesi: Her kuyuya 100 µL HRP Konjugat çalışma çözeltisi eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
6. Yıkama işlemi tekrarı: Her kuyudaki çözelti boşaltıldı ve yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
7. Substrat Reaktifi eklenmesi: Her kuyuya 100 µL Tetramethylbenzidine(TMB) substrat Reaktifi eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi (Plaka ışık korumalı olmalıdır. Renk değişimine göre inkübasyon süresi kısaltılabilir veya uzatılabilir, ancak 30 dakikayı geçmemelidir).
8. Durdurma çözeltisi eklenmesi: Her kuyuya 50 µL Durdurma Çözeltisi eklendi (Şekil 3.3) (Durdurma çözeltisi, substrat çözeltisinin eklendiği sırayla eklenmelidir).
9. Optik yoğunluk (OD) ölçümü: Human Strem-1, Human PTX3, Human NEOP ve Human suPAR Biyobelirteçlerinin Serum Düzeylerinin belirlenmesi için her kuyunun OD değeri 450 nm dalga boyunda mikrolaka okuyucu ile hemen ölçüldü. Numunelerin OD’si standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplandı.

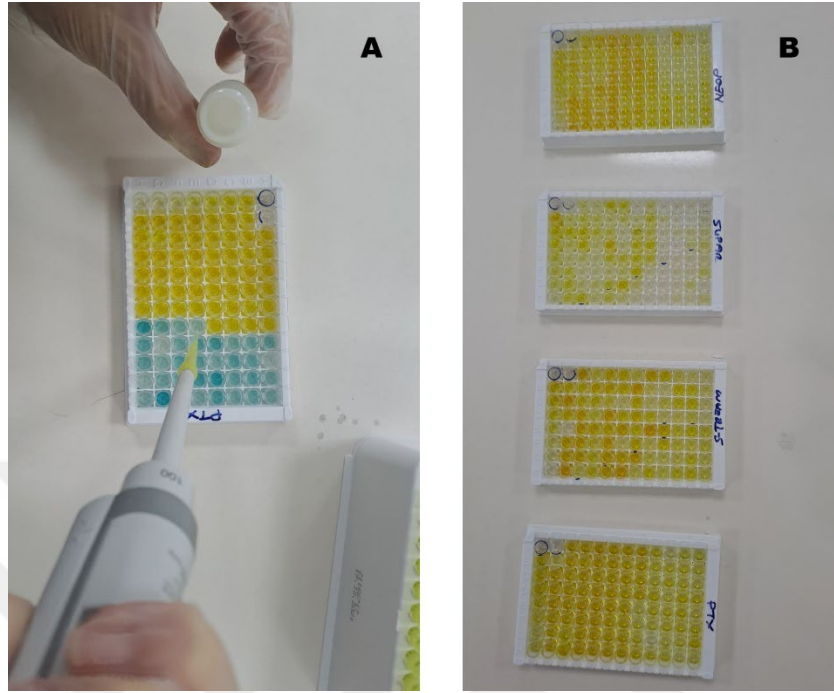
Serum Human Strem-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1)

Duyarlılık: 0.94 pg/ml, Tespit Aralığı: 1.57–100 pg/ml

Human PTX3/TSG-14 (Pentraxin 3) Duyarlılık: 0.47 ng/mL, Tespit Aralığı: 0.79–50 ng/ml

Human NEOP (Neopterin) Duyarlılık: 4.69 pg/mL, Tespit Aralığı: 7.82–500 pg/mL

Human suPAR (Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor) Duyarlılık:
0.1 ng/mL, Tespit Aralığı: 0.16–10 ng/mL



Şekil.3.3. Çalışmada kullanılan mikro ELISA plakaları. A) Durdurma solüsyonu eklenirken; B) Optik yoğunluk (OD) ölçümü için hazır plakalar.

3.4.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sepsis hastalarının tanısında kullanılacak biyobelirteçleri araştırdığımız bu çalışmada, 15 (%48,4)'i erkek, 16 (%51,6)'sı kadın olmak üzere toplam 31 sepsisli hastadan (yaş ortalaması 59) sepsis tanısı aldıkları ilk gün kan örnekleri alındı. Bu hastalardan 7. gününde hastanede yatışı devam eden, yani hayatta kalan 9 (%42,9)'u erkek, 12 (%57,1)'si kadın olmak üzere toplam 21'inden 7. gün kan örnekleri de alındı. Geri kalan 6 (%)'sı erkek, 4 (%)'ü de kadın olmak üzere toplam 10 sepsisli hasta 7. günden önce vefat etti. Sağlıklı kontrol olarak da, WBC, CRP ve PCT düzeyleri normal sınırlarda olan 14 (%45,2)'ü erkek, 17 (%54,8)'si de kadın olmak üzere toplam 31 sağlıklı gönüllü kişilerden (yaş ortalaması 36) alınan serum örnekleri değerlendirildi. Hastaların yaş dağılımı (ortalama: 59,2±17,1; ortanca: 66 (23-84)) ile sağlıklı kontrollerin yaş dağılımının (ortalama: 35,5±13,3; ortanca: 32 (18-56)) farklı olduğu gözlemlendi. Hastalara ve sağlıklı kontrollere ait cinsiyet ve yaş bilgileri ile test sonuçları Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu WBC, CRP ve PCT düzeyleri normal sınırlarda olan gönüllü bireylerden oluşturulduğundan, onların bu değerleri incelemeye alınmadı.

Çizelge 4.1. Test Sonuçları

Örnek*	Cins	Yaş	WBC** (10 ³ /µL)	CRP*** (mg/L)	PCT**** (ng/mL)	sTREM-1 (pg/mL)	PTX3 (ng/mL)	NEOP (pg/mL)	suPAR (ng/mL)
1H1	K	68	9,3	53,4	1,0	50,3	46,0	526,5	0,3
1H2	K	67	5,0	3,6	15,8	200,7	75,0	1066,5	3,3
1H3	K	48	22,1	179,0	48,8	63,2	70,0	257,0	0,3
1H4	K	36	30,7	233,0	63,2	1,6	83,3	87,4	0,2
1H5	E	29	13,7	279,7	100,0	160,9	68,7	1130,1	1,3
1H6	E	70	1,1	230,8	0,4	131,4	75,9	733,3	1,7
1H7	E	71	35,3	365,2	38,9	217,6	72,5	1204,0	1,3
1H8	E	28	10,5	33,9	0,3	195,1	72,2	373,1	0,3
1H9	K	79	6,4	90,1	0,8	26,4	68,2	233,8	1,0
1H10	K	64	6,7	213,1	33,1	26,3	45,0	107,5	3,2
1H11	K	70	28,7	262,3	7,2	143,5	64,5	1113,8	5,1
1H12	E	71	37,8	133,2	0,2	171,0	58,0	440,1	0,3
1H13	K	70	40,3	184,0	13,1	155,9	61,1	851,8	0,2
1H14	K	34	17,6	255,0	0,2	147,0	20,0	1035,8	0,2
1H15	K	77	9,6	70,9	0,9	8,2	62,3	926,1	1,9
1H16	K	52	11,3	139,0	16,5	11,7	60,2	658,5	0,2
1H17	K	41	15,7	30,1	0,1	129,3	45,6	250,0	0,4
1H18	E	76	25,4	122,0	7,6	23,7	62,1	115,3	1,3
1H19	E	62	34,9	182,0	0,4	11,1	61,5	20,7	0,2
1H20	E	40	19,3	300,0	91,5	106,7	81,4	1120,8	0,2
1H21	E	66	14,0	20,0	0,8	14,1	76,8	47,8	0,2
1H22	K	66	19,4	99,1	1,9	21,3	76,9	1150,1	0,3
1H23	K	23	16,2	231,9	0,3	29,0	78,3	769,5	0,2

Çizelge 4.1. Test Sonuçları (Devamı)

Örnek*	Cins	Yaş	WBC** (10 ³ /µL)	CRP*** (mg/L)	PCT**** (ng/mL)	sTREM-1 (pg/mL)	PTX3 (ng/mL)	NEOP (pg/mL)	suPAR (ng/mL)
1H24	E	67	7,8	202,0	3,8	81,8	80,0	897,8	3,0
1H25	K	84	0,3	235,7	1,2	134,0	77,2	802,0	0,2
1H26	K	84	11,1	167,3	0,2	11,9	50,7	541,8	0,6
1H27	E	42	6,0	458,0	66,2	195,2	72,8	1123,6	8,6
1H28	E	57	19,6	133,0	2,6	89,8	73,1	1009,3	1,4
1H29	E	68	25,4	456,1	0,6	179,0	72,7	1115,2	0,2
1H30	E	62	5,4	145,0	0,5	166,5	61,7	1099,4	1,3
1H31	E	63	48,0	136,3	1,8	160,1	65,3	1104,1	0,6
7H2	K	67	4,2	80,3	1,9	45,3	54,1	392,7	1,9
7H3	K	48	9,1	102,4	5,8	68,1	64,3	892,2	0,4
7H4	K	36	12,4	17,0	1,6	3,6	65,1	482,8	0,1
7H5	K	29	42,4	18,3	95,5	32,4	58,6	854,1	0,2
7H6	E	70	1,2	109,2	0,2	177,5	73,7	553,0	1,2
7H9	K	79	6,7	6,9	0,1	4,6	50,0	53,7	0,2
7H10	K	64	5,6	107,9	8,5	120,1	51,0	541,4	6,5
7H12	E	71	24,3	77,8	0,1	214,3	74,0	599,0	0,2
7H13	K	70	16,3	19,3	0,4	10,5	51,1	446,6	0,0
7H14	K	34	11,4	118,2	0,1	202,5	27,8	325,7	0,2
7H15	K	77	6,6	159,0	12,2	43,7	56,2	1095,3	1,6
7H16	K	52	11,4	69,2	0,9	98,5	41,8	818,8	1,8
7H18	E	76	15,8	8,6	0,5	30,6	50,9	583,2	1,7
7H19	E	62	27,3	135,8	0,5	52,7	35,9	697,5	2,2
7H20	E	40	12,6	95,6	3,8	181,5	47,6	872,2	0,2
7H21	E	66	8,1	9,1	0,0	8,0	56,4	314,1	0,1
7H23	K	23	11,7	12,0	0,1	131,5	58,1	19,8	0,3
7H24	E	67	20,3	49,4	1,1	6,1	70,0	85,4	1,6
7H26	K	84	9,6	21,8	1,6	4,2	52,7	249,0	0,5
7H28	E	57	16,0	99,1	1,7	19,9	63,2	638,0	2,3
7H29	E	68	12,5	104,0	0,2	208,9	6,4	444,7	1,2
S1	K	39	N	N	N	6,9	9,7	58,3	0,1
S2	K	47	N	N	N	8,2	13,4	135,5	0,0
S3	K	23	N	N	N	35,9	27,8	217,6	0,0
S4	K	34	N	N	N	50,8	15,1	8,1	0,0
S5	K	47	N	N	N	3,1	11,5	9,6	0,2
S6	K	24	N	N	N	8,1	10,1	8,3	0,0
S7	K	23	N	N	N	4,0	20,3	12,2	0,0
S8	K	20	N	N	N	110,4	13,5	21,0	0,0
S9	K	52	N	N	N	34,4	9,7	153,6	0,0
S10	K	50	N	N	N	6,0	2,1	185,1	0,0
S11	K	31	N	N	N	9,1	14,6	108,9	0,0
S12	K	52	N	N	N	7,3	3,9	13,0	0,1
S13	K	42	N	N	N	32,4	11,7	44,2	0,0
S14	K	21	N	N	N	19,6	14,5	10,9	0,2

Çizelge 4.1. Test Sonuçları (Devamı)

Örnek*	Cins	Yaş	WBC** (10 ³ /µL)	CRP*** (mg/L)	PCT**** (ng/mL)	sTREM-1 (pg/mL)	PTX3 (ng/mL)	NEOP (pg/mL)	suPAR (ng/mL)
S15	K	52	N	N	N	5,4	7,6	14,3	0,0
S16	E	27	N	N	N	13,7	11,4	15,1	0,0
S17	E	19	N	N	N	10,2	13,9	130,7	0,1
S18	E	32	N	N	N	6,4	7,6	38,6	0,0
S19	E	35	N	N	N	20,6	12,3	54,7	0,2
S20	E	27	N	N	N	4,9	10,5	15,5	0,1
S21	E	25	N	N	N	22,6	13,8	9,0	0,0
S22	E	30	N	N	N	30,4	10,8	9,4	0,2
S23	E	19	N	N	N	8,2	27,4	11,3	0,2
S24	E	24	N	N	N	30,9	18,6	12,9	0,1
S25	E	18	N	N	N	7,9	14,8	25,5	0,1
S26	E	52	N	N	N	21,8	8,9	46,4	0,2
S27	E	54	N	N	N	29,3	5,1	31,3	0,1
S28	E	54	N	N	N	4,1	9,9	12,8	0,0
S29	E	56	N	N	N	5,2	9,9	10,3	0,2
S30	K	22	N	N	N	3,6	8,6	18,2	0,2
S31	K	51	N	N	N	2,7	16,8	14,1	0,3

* 1H1-1H31 arasındaki örnekler hasta grubuna ait ilk gün örnekleri, 7H2-7H29 arasındakiler hasta grubuna ait 7. gün örnekleri, S1-S31 arasındakiler sağlıklı kontrol grubuna ait örnekler.

** N: Normal sınırlarda (Referans Aralık: 4,01-9,75 x10³/µL).

*** N: Normal sınırlarda (Referans Aralık: 0-8 mg/L).

**** N: Normal sınırlarda (Referans Aralık: 0-0,5 ng/mL).

Sepsisli hastaların hem ilk gün hem de yedinci gün serum örneklerinde, artan CRP ve PCT düzeyleri ile birlikte, araştırdığımız sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR biyobelirteçlerinin dördünde de sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı artış gözlemlendi (Çizelge 4.2 ve 4.3). Bu bulgular araştırdığımız biyobelirteçlerin tanısal değerinin güçlü olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.2. Sepsisli hastaların ilk gün örnekleri ile sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

Belirteç	Ortalama±SD Ortanca (min-max)		p değeri *
	Sepsisli hastalar (ilk gün) n = 31	Sağlıklı kontroller n = 31	
sTREM-1 (pg/mL)	98,85±72,21 106,7 (1,6-217,6)	18,20±21,23 8,2 (2,7-110,4)	<0,001
PTX3 (ng/mL)	65,77±13,51 68,7 (20,0-83,3)	12,45±5,65 11,5 (2,1-27,8)	<0,001
NEOP (pg/mL)	706,86±405,70 802,0 (20,7-1204,0)	46,98±57,95 15,5 (8,1-217,6)	<0,001
suPAR (ng/mL)	1,27±1,80 0,4 (0,2-8,6)	0,08±0,09 0,1 (0,0-0,3)	<0,001

* p<0,05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Çizelge 4.3. Sepsisli hastaların 7. gün örnekleri ile sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

Belirteç	Ortalama±SD Ortanca (min-max)		p değeri *
	Sepsisli hastalar (7. Gün) n = 21	Sağlıklı kontroller n = 31	
sTREM-1 (pg/mL)	79,26±76,98 45,3 (3,6-214,3)	18,20±21,23 8,2 (2,7-110,4)	0,002
PTX3 (ng/mL)	52,80±15,64 54,1 (6,4-74,0)	12,45±5,65 11,5 (2,1-27,8)	<0,001
NEOP (pg/mL)	521,87±290,72 541,4 (19,8-1095,3)	46,98±57,95 15,5 (8,1-217,6)	<0,001
suPAR (ng/mL)	1,16±1,46 0,5 (0,0-6,5)	0,08±0,09 0,1 (0,0-0,3)	<0,001

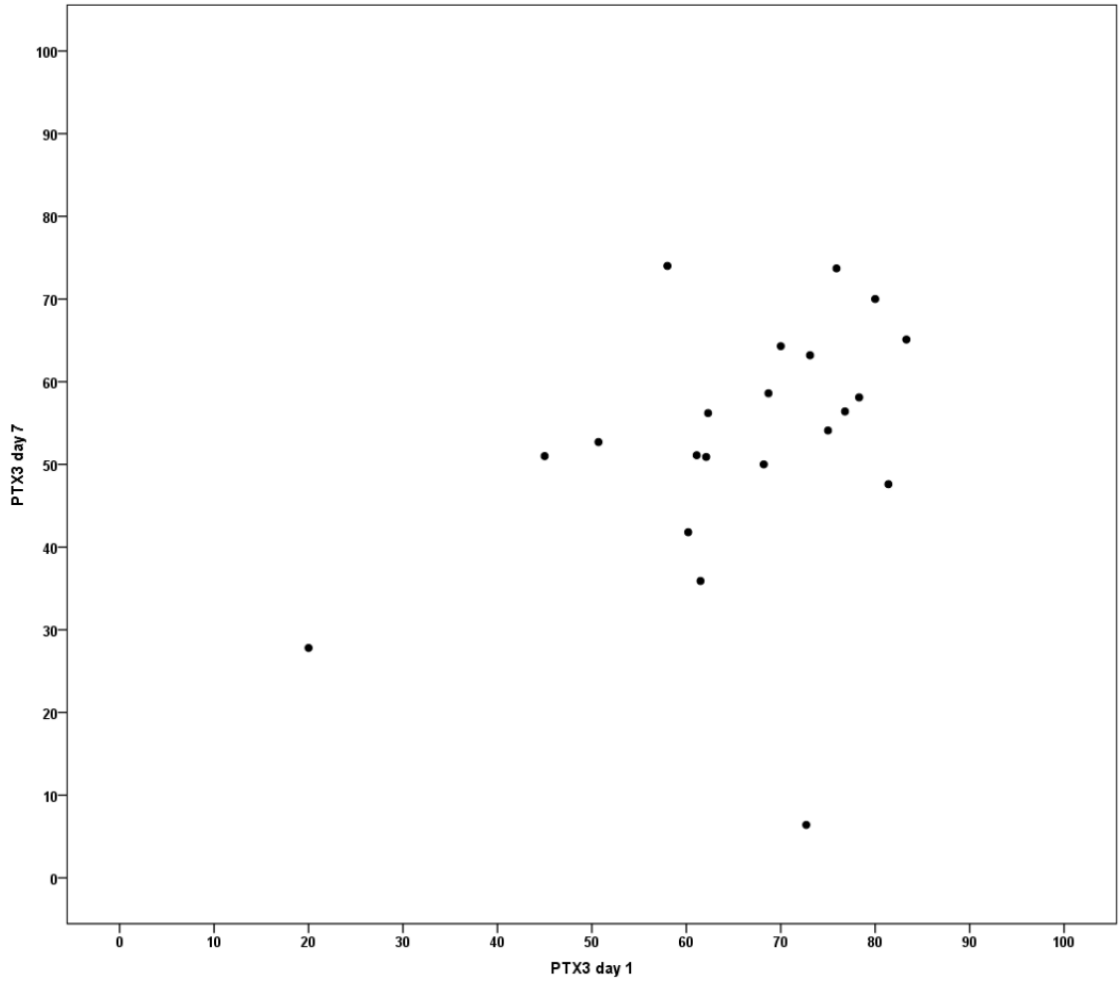
* p≤0,05: İstatistiksel olarak anlamlı.

Yedinci gün hayatta kalan sepsisli 21 hastanın ilk ve 7. gün örneklerini karşılaştırdığımızda, WBC, CRP ve PCT ile birlikte PTX3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görüldü. NEOP düzeylerinde de azalma gözlemlendi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Çizelge 4.4). PTX3 düzeylerindeki azalmanın 21 hastadan 17 (%81)'inde görüldüğü belirlendi (Şekil 4.1). Bu bulgular da PTX3'ün prognostik değerini vurgulamaktadır.

Çizelge 4.4. Yedinci gün hayatta kalan sepsisli 21 hastanın ilk günkü ile 7. gündeki biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Belirteç	Ortalama±SD Ortanca (min-max)		Wilcoxon Testi p değeri *
	İlk gün	7. gün	
WBC (x10 ³ /μL)	17,90±11,15 16,2 (1,1-40,3)	13,60±9,17 11,7 (1,2-42,4)	0.011
CRP (mg/L)	182,18±100,52 182,0 (3,6-456,1)	67,66±48,44 77,8 (6,9-159,0)	0.001
PCT (ng/mL)	19,09±30,8 2,6 (0,2-100,0)	6,51±20,63 0,9 (0,0-95,5)	0,002
sTREM-1 (pg/mL)	78,64±68,69 63,2 (1,6-200,7)	79,26±76,98 45,3 (3,6-214,3)	0.639
PTX3 (ng/mL)	65,92±14,60 68,7 (20,0-83,3)	52,80±15,64 54,1 (6,4-74,0)	0.001
NEOP (pg/mL)	626,96±409,10 733,3 (20,7-1130,1)	521,87±290,72 541,4 (19,8-1095,3)	0.274
suPAR (ng/mL)	1,00±1,06 0,3 (0,2-3,3)	1,16±1,46 0,5 (0,0-6,5)	0.999

* p≤0,05: İstatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 4.1. Yedinci gün hayatta kalan sepsisli 21 hastanın ilk günkü ile 7. günkü PTX3 düzeylerinin (ng/mL) nokta grafiği.

Yedinci gün hayatta kalan 21 sepsisli hasta ile 7. günden önce vefat eden 10 sepsisli hastanın ilk gün örneklerinin ve sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ile çoklu karşılaştırılması sonucunda; üç grup arasındaki fark biyobelirteçlerin dördünde de istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu üç grup, Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile ayrı ayrı ikili olarak karşılaştırıldı. Sepsisli hastaların ilk gün örneklerindeki sTREM-1 ve NEOP düzeyleri 7. günden önce vefat edenlerde 7. gün hayatta kalanlara göre daha yüksek olsa da, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p değerleri: 0,093 ve 0,195). Ancak her iki grupta biyobelirteçlerin dördünün de sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (Çizelge 4.5 ve Şekil 4.2). Bu bulgular biyobelirteçlerin tanısal değerini güçlendirmekle birlikte, sTREM-1 ve NEOP'un mortalite ile ilgili ipucu verebileceğini düşündürmektedir. Daha geniş popülasyonlarla yapılacak olan çalışmalar bu biyobelirteçlerin prognostik değerlerini ortaya çıkarabilecektir.

Çizelge 4.5. Sepsisli hastalardan 7. gün hayatta kalanlar ile 7. günden önce vefat edenlerin ilk gün örneklerinin ve sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin çoklu karşılaştırılması

Belirteç	Ortalama±SD Ortanca (min-max) *			Kruskal-Wallis Testi **	Mann-Whitney U testi (Bonferroni Düzeltmeli) ***		
	Grup 1 n = 21	Grup 2 n = 10	Grup 3 n = 31	p	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
sTREM-1 (pg/mL)	78,64±68,69 63,2 (1,6-200,7)	141,29±62,80 151,8 (21,3-217,6)	18,20±21,23 8,2 (2,7-110,4)	<0,001	0,093	0,001	<0,001
PTX3 (ng/mL)	65,92±14,60 68,7 (20,0-83,3)	65,47±11,57 68,75 (45,6-77,2)	12,45±5,65 11,5 (2,1-27,8)	<0,001	0,999	<0,001	<0,001
NEOP (pg/mL)	626,96±409,10 733,3 (20,7-1130,1)	874,66±361,31 1101,75 (250,0-1204,0)	46,98±57,95 15,5 (8,1-217,6)	<0,001	0,195	<0,001	<0,001
suPAR (ng/mL)	1,00±1,06 0,3 (0,2-3,3)	1,84±2,80 0,5 (0,2-8,6)	0,08±0,09 0,1 (0,0-0,3)	<0,001	0,999	<0,001	<0,001

* Grup 1: 7. gün hayatta kalan sepsisli hastaların ilk gün örnekleri,

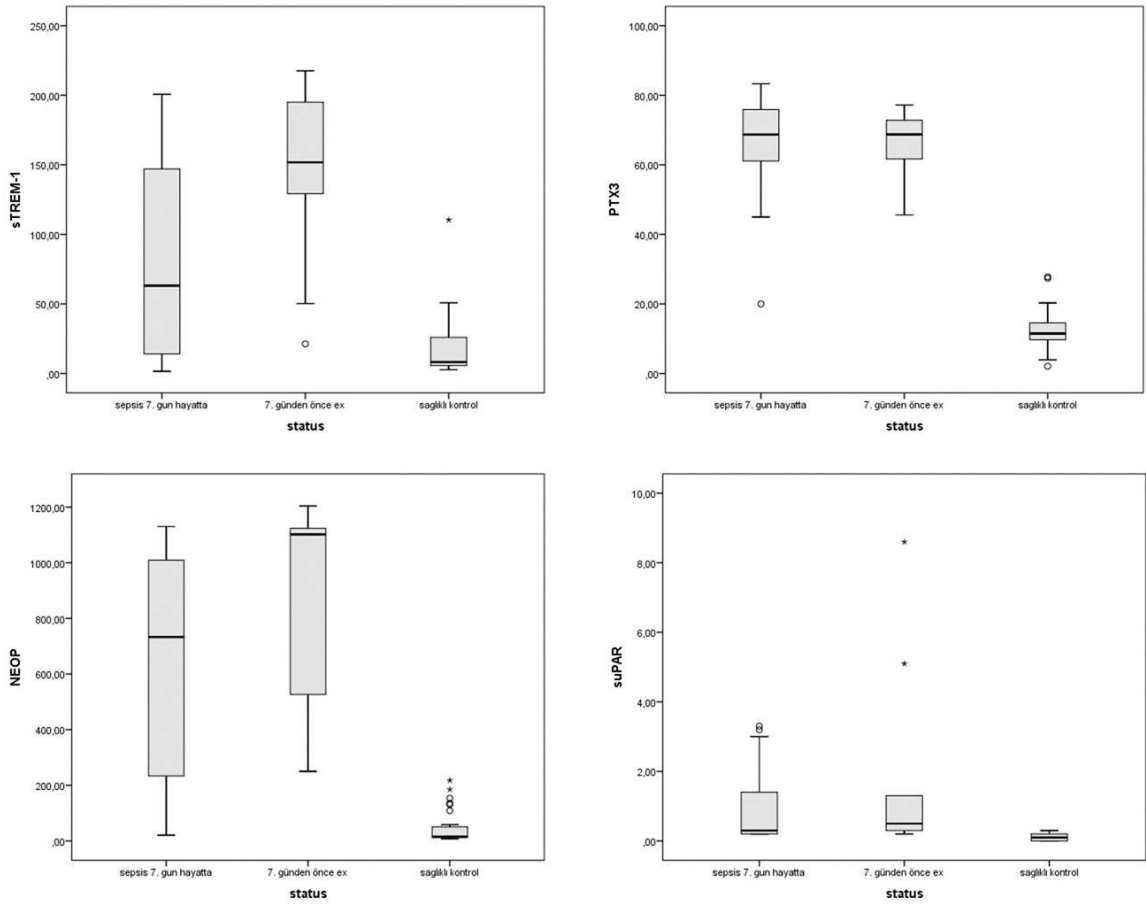
Grup 2: 7. günden önce vefat eden sepsisli hastaların ilk gün örnekleri,

Grup 3: Sağlıklı kontrol grubu.

** $p \leq 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı.

*** Üç grubun ayrı ayrı ikili karşılaştırmalarında p değerleri Bonferroni düzeltmesi ile üçe çarpılarak hesaplandı.

Literatürde bu belirteçlerin hem erken tanı hem de mortalite öngörüsünde değer taşıdığı; özellikle kombine kullanımın tanısal doğruluk ve prognostik öngörü gücünü artırdığı gösterilmiştir. CRP, hepatositler tarafından sentezlenen akut faz reaktandır. IL-6 başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile salınır. Bakteriyel enfeksiyonlarda hızla yükselmesi nedeniyle uzun yıllardır enfeksiyon ve sepsis tanısında kullanılmaktadır. CRP'nin avantajı yaygın erişilebilirlik, düşük maliyet ve hızlı yanıt vermesidir. Ancak spesifitesi sınırlıdır; çünkü travma, yanık, otoimmün hastalıklar ve cerrahi sonrası da yükselebilir (Pepys & Hirschfield, 2003). Sepsis tanısında tek başına CRP'nin duyarlılığı %68–92, özgüllüğü ise %40–67 arasında değişmektedir (Ugarte ve ark., 1999). Yüksek başlangıç CRP düzeylerinin mortalite ile doğrudan ilişkisi zayıftır. Ancak seri ölçümlerle değerlendirildiğinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalıdır. CRP düzeyindeki hızlı düşüş, sağkalım ile pozitif korelasyon göstermektedir (Póvoa ve ark., 2005). Çok sayıda kohortu birleştiren bir meta-analiz çalışmasında PCT'nin sepsis tanısında CRP'ye göre genel olarak daha iyi performans gösterdiğini, tanısal duyarlılık ve özgüllük aralıklarının çalışmalara göre değiştiğini bildiren Wacker ve ark. (2013); PCT'nin özellikle antibiyotik yönetimi ve seri takip için pratik bir yardımcı olduğunu, ancak PCT düzeylerinin cerrahi/travma gibi non-infeksiyöz durumlardaki yükselme potansiyeli sebebiyle klinik bağlamla birlikte yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır.



Şekil 4.2. Sepsisli hastalardan 7. gün hayatta kalanlar ile 7. günden önce vefat edenlerin ilk gün örneklerinin ve sağlıklı kontrol grubunun sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR düzeylerinin boxplot grafiği. sTREM-1 ve NEOP değerlerinin birimi: pg/mL; PTX3 ve suPAR değerlerinin birimi: ng/mL.

sTREM-1, nötrofil ve monositlerde eksprese edilen bir reseptörün çözünür formudur. Enfeksiyon varlığında, özellikle bakteriyel ve fungal sepsiste belirgin şekilde yükselir (Bouchon ve ark., 2001). Tanısal açıdan, sTREM-1 özellikle bakteriyel enfeksiyonun non-enfeksiyöz inflamasyondan ayırt edilmesinde etkilidir. Meta-analizler, sepsis tanısında sensitiviteyi %82, spesifiteyi ise %80 olarak bildirmiştir (Wu ve ark., 2012). Bir meta-analiz çalışmasında sTREM-1'in sepsisi SIRS'dan ayırmada yüksek duyarlılık gösterdiğini ve aynı zamanda 28 günlük mortalite ile ilişki gösterdiğini bildiren Qin ve ark. (2021); özellikle erken tanı panelinde değerli bir komponent olarak öne çıkan sTREM-1 sonuçlarının heterojenite, farklı cut-off değerleri ve örnekleme zamanlamaları nedeniyle dikkatli yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır.

PTX3, kısa pentraxin ailesinden CRP ve serum amiloid P'ye benzer, fakat farklı hücreler (endotel, makrofaj, dendritik hücreler) tarafından sentezlenen uzun pentraxin ailesi üyesidir. Doğal bağışıklık yanıtında patojen tanınması ve opsonizasyonunda rol oynar (Garlanda ve ark., 2005). Sepsis hastalarında PTX3 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PTX3'ün tanısal performansı CRP'den daha yüksektir (Mauri ve ark., 2010).

PTX3 düzeyleri mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yüksek PTX3 seviyeleri, özellikle septik şokta ölüm riskini öngörmede bağımsız prediktör olarak kabul edilmektedir (Michels ve ark., 2017). Sepsiste mortalite ile PTX3'nin ilişkisinin araştırıldığı toplam 3658 sepsis hastasını kapsayan 17 kohort ve vaka-kontrol çalışmasını bir meta-analiz çalışmasında inceleyen Wang ve ark. (2022) PTX3 seviyesinin hayatta kalamayan hastalarda hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, artan PTX3 seviyesinin mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, böylece mortalite için iyi bir prediktif değer taşıdığı sonucuna varmışlardır.

NEOP, guanozin trifosfat (GTP) metabolizması sırasında makrofajlardan salınan bir pteridin türevidir. T hücre aracılı bağışıklık aktivasyonunun biyokimyasal göstergesidir (Murr ve ark., 2002). Enfeksiyon ve inflamatuvar durumlarda plazma ve idrar neopterin düzeyleri artar. Sepsis hastalarında yapılan çalışmalar, neopterin düzeylerinin enfeksiyon şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir (Hamerlinck, 1999). Yüksek neopterin düzeyleri, mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Septik hastalarda 28-günlük mortalite ile plazma neopterin düzeyleri arasında güçlü korelasyon olduğu bildirilmektedir (Melichar ve ark., 1994).

suPAR, immün hücreler, endotel ve çeşitli dokulardan salınan ürokinaz reseptörünün çözünür formudur. Sistemik inflamasyonda ve özellikle sepsiste belirgin şekilde yükselir (Eugen-Olsen ve ark., 2010a). suPAR'ın tanısal rolü, sepsisi diğer inflamatuvar durumlardan ayırmada sınırlı olsa da, prognoz öngörmede son derece değerlidir. Meta-analizler, yüksek suPAR düzeylerinin hem kısa dönem hem uzun dönem mortalite ile güçlü ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (Backes ve ark., 2012). Türkiye'den Turan ve ark. (2024) plazma suPAR düzeylerinin septik şoklu çocuklarda mortaliteyi öngörmede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Çeşitli belirteçlerden elde edilen bilgilerin birleştirilmesi, bakteriyel ve bakteriyel olmayan inflamasyon nedenlerinin tespitinde tanısal doğruluğu artırır. Nasr El-Din ve ark. (2021); sTREM1'in yoğun bakım ünitesi hastalarında sepsis tanısında ve SIRS'ten ayırımında, suPAR'ın da kötü prognoz ve yatıştan sonraki 7. günde kötü sağ kalımın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. suPAR ve sTREM-1 ölçümlerinin tek başına sınırlı bir değeri varken, PCT ve CRP kabul edilebilir tanısal özellikler sergilemiştir (Kofoed ve ark., 2007). Sepsis ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında suPAR'ın tanısal duyarlılık ve özgüllük açısından makul bir performans sunduğunu, özellikle prognostik kullanımda (28-gün mortalite öngörüsü) tutarlı bir ilişki gösterdiğini bildiren Huang ve ark. (2020); suPAR'ın tek başına mucizevi bir tanı aracı olmadığını, ancak prognozlandırmada değerli olduğunu, suPAR'ın klinik skorlara (qSOFA/SOFA) eklenmesinin risk sınıflamasını iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada Bayram ve ark. (2015), enfeksiyöz olmayan SIRS ile sepsisin ayırımında ve sepsis prognozunun değerlendirilmesinde prokalsitonin ve sTREM-1 düzeylerinin birlikte ölçülmesinin önemini vurgulamışlardır. Çok sayıda belirteci ve meta-analiz verilerini kapsamlı güncel bir derlemede inceleyen He ve ark. (2024) sTREM-1'in tanısal duyarlılığının yüksek olduğunu, suPAR ve PTX3'ün prognostik değerinin daha öne çıktığını ve PCT'nin antibiyotik yönetimindeki rolünün iyi

desteklendiğini özetleyerek, multimarker panellerin ve yapay zekâ uygulamalarının önemini vurgulamış, aynı zamanda bu biyobelirteçlerin kullanımındaki heterojenite ve standardizasyon eksikliğine dikkat çekmişlerdir.

Bu araştırmanın önemli bulgularının yanında, bazı kısıtlamaları da mevcuttur. Çalışmada belirlenen zaman aralığında takip edilen sepsisli hasta sayısı yüksek olmamakla birlikte, hasta grubu olarak yalnız sepsisli hastalar seçildiğinden sepsis ile SIRS karşılaştırılması yapılmadı. Buna karşılık, prognoz ve mortalite açısından; sepsisli hasta grubunda yedinci gün hayatta kalanlar ve yedinci günden önce vefat edenler olmak üzere 2 alt grup oluşturuldu, ayrıca ilk örneklerle ek olarak hayatta kalanlardan yedinci gün örnekleri de incelendi. Diğer bir kısıtlama da, hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki farklı yaş dağılımı idi. Bunun da sebebi hasta grubunun yüksek yaş ortalamasına karşılık, sağlıklı kontrol grubunun gönüllü sağlık çalışanlarından oluşması idi.

Bu çalışmada elde edilen bulgular yukarıda adı geçen çalışmalarla uyum içerisindedir. Bu biyobelirteçlerden sTREM-1, PTX3 ve suPAR ile ilgili önceden daha çok çalışma yapılmış olsa da, bizim bulgularımız bunlarla birlikte NEOP'un da kombine kullanımının, sepsisin erken tanısı ve prognozunun değerlendirilmesinde çok iyi sonuçlar vereceğine işaret etmektedir. Bunun için daha geniş popülasyonla ve daha çok klinik değerlendirme ile birlikte çalışmaların planlanması, ayrıca yapay zekâ ve makine öğrenmesi destekli modeller uygulanarak biyobelirteç verileri ile klinik skorların entegrasyonunun sağlanması sepsise bağlı mortalitenin düşürülmesi için yeni ufuklar açacaktır.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sepsisin erken tanısında ve prognozunun öngörülmesinde kullanılabilecek başlıca biyobelirteçlerden sTREM-1, PTX3, NEOP ve suPAR'ı serum örneklerinde araştırma amacı ile, sepsis tanısı alan 31 hastanın ilk günkü örnekleri ile bu hastalardan yedinci gününde hayatta kalan 21'inin yedinci gün örnekleri ve sağlıklı 31 gönüllüden alınan örnekler Sandwich ELISA yöntemi ile incelendi. Bu inceleme sonucunda;

1. Hem hasta hem de kontrol grubunda cinsiyet dağılımının dengeli olduğu, hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu,
2. Sepsisli hastaların hem ilk gün hem de yedinci gün serum örneklerinde, ayrıca hem yedinci günden önce vefat edenlerin hem de yedinci gün hayatta kalanların ilk gün örneklerinde artan CRP ve PCT düzeyleri ile birlikte araştırdığımız bütün biyobelirteçlerin ayrı ayrı sağlıklı kontrollerden oldukça anlamlı derecede yüksek olduğu, böylece tanısal değerlerinin çok güçlü olduğu,
3. Sepsisli hastaların WBC, CRP ve PCT ile birlikte PTX3 ve NEOP düzeylerinin de yedinci günde azaldığı, bu azalmanın NEOP dışındakilerde istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu, böylece prognostik önem taşıdığı,
4. Sepsisli hastaların ilk günkü sTREM-1 ve NEOP düzeylerinin yedinci günden önce vefat edenlerde yedinci gün hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğu, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı, böylece mortalite ile ilgili ipucu verebileceği,
5. Bu biyobelirteçlerin kombine kullanılmasının tanısal doğruluk ve prognostik öngörü gücünü artırdığı gözlemlendi.

Sonuç olarak, biyobelirteçlerin sepsis tanı ve prognozunda tek başına değil, kombine ve dinamik izlem yaklaşımıyla kullanılması, mortaliteyi azaltmada kritik rol oynayabilir. Bu biyobelirteçlerden sTREM-1, PTX3 ve suPAR ile ilgili önceden daha çok çalışma yapılmış olsa da, bizim bulgularımız bunlarla birlikte NEOP'un da kombine kullanımının, sepsisin erken tanısı ve prognozunun değerlendirilmesinde çok iyi sonuçlar vereceğine işaret etmektedir. Bunun için; çok merkezli, geniş örneklemli prospektif çalışmalarla biyobelirteç panellerinin validasyonu, yapay zekâ ve makine öğrenmesi destekli modeller uygulanarak biyobelirteç verileri ile klinik skorların entegrasyonunun sağlanması ve klinik pratiğe entegrasyon için maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması gerektiği kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

- Arslantaş, M. K., Yılmaz, H., Çelik, İ., & Sepsis Türkiye Çalışma Grubu. (2018). Yoğun bakım ünitelerinde sepsis prevalansı ve mortalite oranları. *Turkish Journal of Intensive Care*, 16(2), 65–72. <https://doi.org/10.4274/tybd.2018.65812>
- Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., & Bohuon, C. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*, 341(8844), 515–518.
- Aydın, M., Yılmaz, H., & Türk Yoğun Bakım Çalışma Grubu. (2020). Yoğun bakım hastalarında prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeylerinin prognostik değeri. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 18(2), 65–73.
- Aydın, S., Çolak, H., & Özkan, A. (2021). Pediatrik yoğun bakımda suPAR düzeylerinin sepsis tanısı ve mortalite ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 64(2), 145–153.
- Backes, Y., van der Sluijs, K. F., Mackie, D. P., Tacke, F., Koch, A., Tenhunen, J. J., ... & Schultz, M. J. (2012). Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or sepsis: A systematic review. *Intensive Care Medicine*, 38(9), 1418–1428. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2613-1>
- Bastrup-Birk, S., Skjoedt, M. O., Munthe-Fog, L., Strom, J. J., Ma, Y. J., Garred, P., & Nielsen, H. (2013). Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One*, 8(9), e73119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073119>
- Bayram, H., Tünger, Ö., Çivi, M., Yüceyar, M. H., Ulman, C., Dinç, H. G., & Çetin, Ç. B. (2015). Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and sTREM-1 levels in sepsis. *Turkish journal of medical sciences*, 45(3), 578–586.
- Becker, K. L., Nylen, E. S., White, J. C., Müller, B., & Snider, R. H. (2008). Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(4), 1512–1525.
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487–48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Bottazzi, B., Garlanda, C., Cotena, A., Moalli, F., Jaillon, S., Deban, L., & Mantovani, A. (2010). The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: Interplay with cellular innate immunity. *Immunological Reviews*, 227(1), 9–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00719.x>
- Bouchon, A., Facchetti, F., Weigand, M. A., & Colonna, M. (2001). TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*, 410(6832), 1103–1107. <https://doi.org/10.1038/35074114>

- Castelli, G. P., Pognani, C., Meisner, M., Stuardi, A., Bellomi, D., & Sgarbi, L. (2004). Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care*, 8(4), R234–R242. <https://doi.org/10.1186/cc2877>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Sepsis: Data & reports. CDC. <https://www.cdc.gov/sepsis/data-reports/index.html>
- Çetin, E., Yılmaz, M., & Arslan, F. (2014). Yoğun bakım hastalarında neopterin düzeylerinin sepsis tanısındaki değeri. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 12(2), 89–95. <https://doi.org/10.4274/tybdd.2014.78>
- Demir, M., Koçak, T., & Şahin, İ. (2016). Sepsisli hastalarda neopterin düzeylerinin mortalite ile ilişkisi. *Anadolu Tıp Dergisi*, 21(3), 210–217.
- Demirci, H., Yıldırım, B., & Koçak, T. (2020). suPAR düzeylerinin yoğun bakım hastalarında mortalite öngörüsündeki rolü. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 18(3), 175–182. <https://doi.org/10.4274/tybdd.galenos.2020.34712>
- Demirci, S., Yıldızdaş, D., & Çelik, T. (2020). Pediatrik yoğun bakım hastalarında sTREM-1 düzeylerinin prognostik değeri. *Çocuk Yoğun Bakım Dergisi*, 7(1), 25–32. <https://doi.org/10.4274/cybd.galenos.2020.12456>
- Engvall, E., & Perlmann, P. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Immunochemistry*, 8(9), 871–874. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(71\)90454-X](https://doi.org/10.1016/0019-2791(71)90454-X)
- Erdem, A. F., Yıldızdaş, D., Köroğlu, T. F., & Karaböcüoğlu, M. (2019). C-reaktif protein düzeylerinin pediatrik sepsisli hastalarda prognostik değeri. *Çocuk Yoğun Bakım Dergisi*, 6(2), 59–66. <https://doi.org/10.4274/cybd.galenos.2019.12345>
- Eugen-Olsen, J., Giamarellos-Bourboulis, E. J., & Birkedal-Hansen, H. (2010a). suPAR as a marker of systemic immune activation and prognosis in sepsis. *Critical Care*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/cc8859>
- Eugen-Olsen, J., Andersen, O., Linneberg, A., Ladelund, S., Hansen, T. W., Langkilde, A., ... & Haugaard, S. B. (2010b). Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality: a prospective cohort study. *The Journal of Internal Medicine*, 268(3), 296–308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02252.x>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., ... & Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47, 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Fleischmann-Struzek, C., Mellhammar, L., Rose, N., Cassini, A., Rudd, K. E., Schlattmann, P., ... & Reinhart, K. (2020). Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(8), 1552–1562. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>

- Fuchs, D., Weiss, G., & Wachter, H. (1992). Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*, 98(1), 97–112. <https://doi.org/10.1159/000236195>
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., & Mantovani, A. (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology*, 23, 337–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756>
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., Tsaganos, T., Spyridaki, E., Mouktaroudi, M., Plachouras, D., & Antonopoulou, A. (2006). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Journal of Infectious Diseases*, 193(11), 1641–1648. <https://doi.org/10.1086/503800>
- Gibot, S. (2005). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 352(20), 2166–2170. <https://doi.org/10.1056/NEJM200505193522022>
- Gibot, S., & Cravoisy, A. (2004). Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin Infect Dis*, 39(2), 241–247. <https://doi.org/10.1086/421766>
- Gibot, S., Kolopp-Sarda, M. N., Béné, M. C., Cravoisy, A., Levy, B., Faure, G. C., & Bollaert, P. E. (2004). Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals of Internal Medicine*, 141(1), 9–15. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00009>
- Gibot, S., Béné, M. C., Noel, R., Massin, F., Guy, J., Cravoisy, A., ... & Faure, G. (2012). Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(1), 65–71. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0037OC>
- Godnic, M., Stubjar, D., Skvarc, M., Jukic, T., 2015. Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit. *Wien Klin Wochenschr*. 127:521–527. doi:10.1007/s00508-015-0719-5
- Günel, Ö. (2011). Sepsisli hastalarda prokalsitoninin prognostik değeri. *Klinik Dergisi*, 24(2), 89–94.
- Hamerlinck, F. F. (1999). Neopterin: A review. *Experimental Dermatology*, 8(3), 167–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1999.tb00367.x>
- He, R. R., Yue, G. L., Dong, M. L., Wang, J. Q., & Cheng, C. (2024). Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications-A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 9010. <https://doi.org/10.3390/ijms25169010.Fa>
- Hnasko, T. S. (2015). ELISA. In T. S. Hnasko (Ed.), *Antibody engineering: Methods and protocols* (pp. 79–92). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2694-7_8

- Hoenigl, M., Raggam, R. B., Wagner, J., Valentin, T., Leitner, E., Seeber, K., ... & Krause, R. (2013). Diagnostic accuracy of suPAR as biomarker for bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clinical Biochemistry*, 46(3), 225–229. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.10.028>
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2018). The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3968. <https://doi.org/10.3390/ijms19123968>
- Huang, Q., Xiong, H., Yan, P., Shuai, T., Liu, J., Zhu, L., ... & Liu, J. (2020). The Diagnostic and Prognostic Value of suPAR in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*, 53(4), 416–425. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001434>
- Introna, M., Alles, V. V., Castellano, M., Picardi, G., De Gioia, L., Bottazzai, B., ... & Mantovani, A. (2009). Cloning of mouse PTX3 and conservation of the gene structure in the human long pentraxin. *Journal of Biological Chemistry*, 284(21), 14110–14116.
- Karakaya, S., Yıldız, A., & Demirtaş, N. (2019). Pediatrik yoğun bakım hastalarında neopterin düzeyleri ve sepsis prognozu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 62(4), 250–258.
- Katanik, D., Bogner, V., & Schrödl, W. (2013). Neopterin as a diagnostic and prognostic marker in sepsis patients. *Clinical Biochemistry*, 46(12), 1194–1198. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.005>
- Kaya, A., Demirtaş, N., & Yalçın, A. N. (2018). Yoğun bakım hastalarında sTREM-1 düzeylerinin sepsis tanısındaki değeri. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 16(4), 205–212. <https://doi.org/10.4274/tybdd.2018.004>
- Koch, A., Voigt, S., Kruschinski, C., Sanson, E., Dücker, H., Horn, A., ... & Tacke, F. (2011). Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical Care*, 15(1), R63. <https://doi.org/10.1186/cc10037>
- Kofoed, K., Andersen, O., Kronborg, G., Tvede, M., Petersen, J., Eugen-Olsen, J., & Larsen, K. (2007). 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. *Critical Care*, 11(2), R38. <https://doi.org/10.1186/cc5723>
- Köksal, T., Demirtaş, N., & Yalçın, A. N. (2019). Pediatrik yoğun bakım hastalarında PTX3 düzeylerinin prognostik değeri. *Çocuk Yoğun Bakım Dergisi*, 6(2), 90–97. <https://doi.org/10.4274/cybd.galenos.2019.54321>
- Ledochowski, M., Fuchs, D., & Widner, B. (2000). Association between neopterin levels and mortality in septic patients. *Infection*, 28(6), 324–328. <https://doi.org/10.1007/s150100070002>
- Lequin, R. M. (2005). Enzyme immunoassay (EIA)/ELISA: An overview. *Clinical Chemistry*, 51(12), 2415–2418. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051532>

- Lobo, S. M., Lobo, F. R., Bota, D. P., Lopes-Ferreira, F., Soliman, H. M., Melot, C., & Vincent, J. L. (2003). C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 123(6), 2043–2049. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2043>
- Mauri, T., Bellani, G., Patroniti, N., Coppadoro, A., Peri, G., Cuccovillo, I., ... & Pesenti, A. (2010). Persisting high levels of plasma pentraxin 3 in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 38(4), 984–992. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cdf647>
- Meisner, M. (2014). Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *Critical Care*, 18(1), 64–70.
- Melichar, B., Solichova, D., Freedman, R. S., & Holubec, L. (1994). Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *International Journal of Gynecological Cancer*, 4(3), 171–176. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.1994.04030171.x>
- Michels, M., van der Ven, A. J., & van der Meer, J. W. (2017). Biomarkers in sepsis: A review of recent advances. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(6), 663–675. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1329061>
- Muller, B., Peri, G., Doni, A., Torri, V., Landmann, R., Bottazzi, B., ... & Mantovani, A. (2001). Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1404–1407. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00019>
- Murr, C., Widner, B., Wirleitner, B., & Fuchs, D. (2002). Neopterin as a marker for immune system activation. *Current Drug Metabolism*, 3(2), 175–187. <https://doi.org/10.2174/1389200024605082>
- Nasr El-Din, A., Abdel-Gawad, A. R., Abdelgalil, W., & Fahmy, N. F. (2021). Evaluation of sTREM1 and suPAR Biomarkers as Diagnostic and Prognostic Predictors in Sepsis Patients. *Infection and drug resistance*, 14, 3495–3507. <https://doi.org/10.2147/IDR.S314237>
- Özdemir, H. (2021). Yoğun bakımda sepsis hastalarının maliyet analizi [Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M., & Crouser, E. (2018). Epidemiology and costs of sepsis in the United States—An analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Critical Care Medicine*, 46(12), 1889–1897. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003342>
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Pierrakos, C., & Vincent, J. L. (2010). Sepsis biomarkers: A review. *Critical Care*, 14(1), R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>
- Póvoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Fernandes, A., Mealha, R., Moreira, P., & Sabino, H. (2005). C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(2), 101–108. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01044.x>

- Povoa, P., Salluh, J. I. F., Bozza, F. A., & Masotti, L. (2016). Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: A critical review. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0213-3>
- Qin, Q., Liang, L., & Xia, Y. (2021). Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution*, 96, 105074. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105074>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., ... & Murray, C. J. L. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P., & Lacroix, J. (2004). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 39(2), 206–217.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Tan, M., Zou, Y., & Zhu, J. (2019). The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for the diagnosis of sepsis: A meta-analysis. *Journal of Infection*, 79(4), 285–294.
- Thunø, M., Macho, B., & Eugen-Olsen, J. (2009). suPAR: the molecular crystal ball. *Disease Markers*, 27(3-4), 157–172. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0657>
- Turan, C., Yurtseven, A., Ozkaya, P. Y., Azarsiz, E., & Saz, E. U. (2024). The Role of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as an Early Indicator of Mortality in Pediatric Septic Shock. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 38(9), e25040. <https://doi.org/10.1002/jcla.25040>
- Ugarte, H., Silva, E., & Mercan, D. (1999). Procalcitonin used as a marker of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 27(3), 498–504. <https://doi.org/10.1097/00003246-199903000-00015>
- Uusitalo-Seppälä, R., Huttunen, R., Tarkka, M., Aittoniemi, J., Koskinen, P., Leino, A., ... & Vahlberg, T. (2013a). Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: A prospective cohort study. *Critical Care*, 17(2), R50. <https://doi.org/10.1186/cc12531>
- Uusitalo-Seppälä, R., Huttunen, R., Aittoniemi, J., Koskinen, P., Leino, A., Vahlberg, T., & Rintala, E. (2013b). Pentraxin 3 (PTX3) is associated with severe sepsis and fatal disease in emergency

- room patients with suspected infection: A prospective cohort study. *PLoS One*, 8(1), e53661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053661>
- Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P., Cucherat, M., & Perret, G. Y. (2006). Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 34(7), 1996–2003. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36>
- van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*, 17(7), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>
- Velissaris, D., Dimopoulos, G., Parissis, J., Alexiou, Z., Gogos, C., & Eugen-Olsen, J. (2019). Prognostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in sepsis: a systematic review. *Current Vascular Pharmacology*, 17(1), 52–60. <https://doi.org/10.2174/1570161115666180202161959>
- Volanakis, J. E. (2001). Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Molecular Immunology*, 38(2-3), 189–197. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(01\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(01)00042-6)
- Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(5), 426–435.
- Wang, G., Jiang, C., Fang, J., Li, Z., & Cai, H. (2022). Pentraxin-3 as a predictive marker of mortality in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 26(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04032-x>.
- Widner, B., Werner, E. R., Schennach, H., Wachter, H., & Fuchs, D. (2000). Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clinical Chemistry*, 46(4), 496–502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.4.496>
- Wild, D. (Ed.). (2013). *The immunoassay handbook* (4th ed.). Elsevier.
- Wu, Y., Wang, F., Fan, X., Bao, R., Bo, L., Li, J., ... & Deng, X. (2012). Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 20(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1215-5>
- Yıldız, A., Kaya, A., & Demir, M. (2017). Yoğun bakım hastalarında PTX3 düzeylerinin sepsis tanısındaki değeri. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 15(3), 145–152. <https://doi.org/10.4274/tybdd.2017.123>
- Yılmaz, H., Yıldız, A., & Karasu, Z. (2017). Yoğun bakım hastalarında prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeylerinin karşılaştırılması. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 15(3), 145–152. <https://doi.org/10.4274/tybdd.2017.002>
- Zaki, H. A., Bensliman, S., Bashir, K., Ifthikhar, H., Fayed, M. H., Salem, W., ... & Yigit, Y. (2024). Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 13, Article 45.

- Zhang, J., She, D., Feng, D., Jia, Y., & Xie, L. (2012). Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect disease severity and predict outcome of sepsis. *Inflammation*, 35(6), 180–188. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9370-3>
- Zincircioğlu, Ç. (2021). Diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis in Turkish cohorts. *Turkish Medical Journal*, 45(3), 233–240.



ÖZGEÇMİŞ

Rabiye NAĞIYEV, 1993 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Koleji Laboratuvar Bölümü'nden mezun olarak, aynı yılda Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışmaya başladı ve halen Sağlık Teknikeri olarak çalışmaya devam etmektedir. 1997 yılında Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Sağlık Teknikerliği programından mezun oldu. 2002 yılında Anadolu Üniversitesi İktisat Fakültesi Kamu Yönetimi bölümünden mezun oldu. 2017 yılında Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Bölümü'nden mezun oldu. 2022 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. Evli ve iki çocuk annesidir.

