

Bakteriyel Enfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler

Biomarkers in Bacterial Infections and Sepsis

Meliha Çağla Sönmezer, Necla Tülek

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Sepsis, ciddi bakteriyel enfeksiyona karşı sistemik yanıtın sonucu olarak ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden bir klinik durumdur. Tüm dünyada antibiyotik kullanımının ve destek tedavilerinin artmasına karşın sepsisin sıklığında bir azalma olmamıştır. İlk klinik bulgularının özgül olmamasından dolayı sepsisi daha erken dönemde tanımaya yönelik güncel arayışlardan birisini de biyobelirteçlerin kullanılması oluşturmaktadır. Bu derlemede bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen sepsisin tanısı için kullanılacak biyobelirteçler gözden geçirilmiştir. *Klimik Dergisi 2015; 28(3): 96-102.*

Anahtar Sözcükler: Bakteriyel enfeksiyon, sepsis, biyobelirteçler.

Abstract

Sepsis is a life threatening clinical condition which occurs as a result of systemic response to serious bacterial infection. Increase of antibiotic use and supportive therapy has not led to a decrease in the prevalence of sepsis in the world. Because early clinical signs of sepsis are not specific, researchers are looking for new ways to diagnose sepsis earlier using biomarkers. Potential biomarkers for diagnosis of sepsis caused by bacterial infections are reviewed.

Klimik Dergisi 2015; 28(3): 96-102.

Key Words: Bacterial infection, sepsis, biomarkers.

Giriş

Enfeksiyonlara karşı konağın göstermiş olduğu sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir klinik sendromdur. Sepsiste erken tanı konulması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması son derece önemlidir. Sepsisin en önemli nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonların tanısında altın standard, kültür yöntemleri olmakla birlikte, tanı için belli bir süre gerektirmeleri, günlük uygulamada sorun yaratmaktadır ve antibakteriyel tedaviye çoğu kez empirik olarak başlanmaktadır. Öte yandan bakteriyel enfeksiyonların başlıca belirtisi ve bulgusu olan ateş, birçok viral ve fungal enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilmektedir. Spesifik klinik bulguları olmayan sepsiste erken tanı ve tedaviye yanıtın izlemi için referans aralıkları net olarak belirlenmiş bir test de yoktur (1-3).

Sepsiste genetik yatkınlığı olan konak ve etken mikroorganizma arasındaki etkileşim sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt, prognozu etkileyebilen biyobelirteçlerin salınımına neden olmaktadır (1-4). Özellikle yaşlı ve komorbiditesi olanlarda, klinik semptomların özgül olma-

ması ve tanı testlerinin sınırlılıkları nedeniyle, biyobelirteçler, gerek tanı konulurken, gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun belirlenmesinde, popüleritesi ve kullanımı giderek artan biyolojik moleküllerdir (3-6).

Sepsisli hastaların serumlarında yüzden fazla biyobelirtece ilişkin çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında akut faz proteinleri, sitokinler/kemokinler, vazodilatörler, organ disfonksiyonuyla ilgili biyobelirteçler, vasküler hasar biyobelirteçleri, hücre yüzey biyobelirteçleri, koagülasyon biyobelirteçleri, reseptör biyobelirteçler ve laktat gibi birçok farklı molekül yer alır (1-5). Biyobelirteçlerin bir kısmı, yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması, rutin test yöntemlerine uyarlanamaması ya da sınırlı katkı sağlaması gibi nedenlerle rutin kullanıma girmemiştir. Bu derlemede, tanısal biyobelirteçlerden klinik kullanımda olanların yanı sıra klinik çalışmalarda en sık kullanılan ve tanısal olarak kullanıma potansiyeli olanlara yer verilmiştir.

Tanımlar

Biyobelirteçler, kan veya diğer vücut sıvılarında bulunan, doğru bir biçimde ölçülen ve biyolojik veya patolojik süreçleri ya da tedaviye farmakolojik yanıtların

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Meliha Çağla Sönmezer, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: caglasonmezer@hotmail.com

(Geliş / Received: 20 Ağustos / August 2015; Kabul / Accepted: 30 Ağustos / August 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.20



değerlendirilmesini sağlayan moleküllerdir. Sepsis tanısında kullanılan biyobelirteçler de sistemik inflamasyonun infeksiyöz nedenlerini diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmeye yardımcı olan, tanı konulmasında ve tedaviye yanıtta yararlanılan moleküllerdir (1). Biyobelirteçler tanıda öngörüselle değeri olanlar ya da prognozun belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılanlar olarak ikiye ayrılabilirler.

İdeal bir biyobelirteç [1] biyokimyasal olarak stabil ve küçük kan hacminde çalışılabilir; [2] örnekleme zamanı geniş (>48 saat) olmalı; hızlı, ucuz, basit ve otomatize analiz yöntemiyle saptanabilir; [3] sonuçları laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilir ve eşik değeri iyi belirlenmiş olmalıdır; [4] duyarlılığı/negatif prediktif değeri ≈%100 ve özgüllüğü/pozitif prediktif değeri >%85 olmalıdır; [5] bakteriyel ya da viral patojeni ayırt edebilir; [6] sepsis ve infeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) durumlarını ayırt edebilir; [7] inflamatuvar yanıt ve/veya organ disfonksiyonuyla bağıntısı olmalıdır; [8] prognoz tayininde komplikasyonlu gidiş öngördürebilir ve [9] tedavinin etkinliğini gösterebilen özelliklere sahip olmalıdır.

İnfeksiyon hastalıkları alanında ideal bir biyobelirteç, tanıda, prognoz ve tedavinin izleminde kullanılabilir ve rutin klinik kullanım için kolay uygulanabilir ve hızla sonuç alınabilir olmalıdır (1-3). Oda ısısında stabil olmaması ve yarılanma ömürlerinin kısa olmasından dolayı bazı biyobelirteçlerin ölçümü zordur. Bu nedenle böyle biyobelirteçlerin daha stabil olan proadrenomedullin, prokalsitonin (PKT), proatriyal natriüretik peptid, kopeptin ve proendotelin-1 gibi öncül parçalarının plazma düzeyleri ölçülmektedir (7-9).

C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) doku hasarı ve inflamasyon durumunda salınan bir akut faz proteindir. Genellikle inflamasyon varlığında tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin (IL)-6 ve IL-1 β gibi sitokinlerin kontrolünde karaciğerde sentezlenir. Normal plazma düzeyi 0.3-1.7 mg/lt olup inflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselir (10). İnfeksiyonun başlamasını izleyerek 4-6. saatlerde salınmaya başlar; her 8-10 saatte bir ikiye katlanarak 36-50. saatlerde en yüksek düzeyine ulaşır (10,11).

Sepsis tanısı için optimal bir CRP değeri bilinmemekle birlikte, 50-100 mg/lt'nin anlamlı olabileceği; ancak tek bir ölçümün yeterli olmayacağı kabul edilmektedir. Özellikle yaşlı ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda CRP düzeyleri, sepsis olmadan, travma, yanık, akut pankreatit, inflamatuvar hastalık, malignite ve myokard infarktüsü nedeniyle de yükselebilir (11,12). CRP salınımının kortikosteroid veya siklosporin gibi immünosüpresif ilaçlardan etkilenmesi, laboratuvarca belirlenen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllüğünün değişmesi ve yarılanma ömrünün uzun olması dezavantajlarındandır. Bu da özellikle kritik hasta grubunun tedavi ve prognoz takibinde sorun yaratmaktadır (13,14). YBÜ'de yatan hastalarda yüksek CRP ölçümlerinin organ yetmezliği riskini ve mortalite hızını tahmin etmede yardımcı olduğu, ancak PKT ve myeloid hücrelerden salınan solübl tetikleyici faktör-1 (sTREM-1) kadar etkili olmadığı saptanmıştır (15). Yine diğer çalışmalarda sepsis ve SIRS'ta plazma düzeyinin değişliklik

göstermemesi, yaşayan ve yaşamayan hastalardaki değerlerinde değişiklik olmaması, CRP'nin sepsis tanısı için ideal bir gösterge olmadığını göstermiş; ancak diğer biyobelirteçlerle ve "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation" (APACHE) II/III, "Sepsis-related Organ Failure Assessment" (SOFA), "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS) II gibi klinik skorlama sistemleriyle birlikte kullanıldığında tanı değerinin arttığı görülmüştür (16-18).

Prokalsitonin

PKT, birinci kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) geni tarafından kodlanan ve kalsitoninin öncüsü olan bir moleküldür (19). PKT normalde plazmada <0.1 ng/ml düzeyinde olan ve hormonal etkisi olmayan öncül bir akut faz proteindir. İnfamasyon durumunda bakteriyel endotoksinler, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak, çoğunlukla tiroid bezindeki C hücreleri ve karaciğerden salınır. Plazma düzeyi akut inflamasyonu izleyerek dördüncü saatten itibaren artmaya başlamaktadır (20). Başta infeksiyonlar olmak üzere, doku inflamasyonuna yol açan her durumda (travma, kardiyojenik şok, cerrahi operasyon, pulmoner emboli, yanıklar, akut pankreatit gibi) PKT salınımı artabilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, bakteriyel infeksiyonları viral infeksiyonlardan ayırt etmede PKT'nin duyarlılığının CRP'ye göre daha yüksek, özgüllüklerinin ise birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (10). PKT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek, yarılanma ömrünün kısa (<24 saat), kolay ölçülebilir ve ucuz olması, ideal bir biyobelirteç olmasını sağlamaktadır (8-10). Ancak erken tanıda yararının olmasına karşın, farklı eşik değerlerde duyarlılık ve özgüllüğünün değişiklik göstermesi nedeniyle, tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde tek başına yeterli olamayacağı gösterilmiştir (19,20). PKT düzeylerinin bakteriyel menenjitli olgularda arttığı, viral menenjitlerde ise plazma düzeylerinin değişmediği saptanmış (21) ve özellikle de beyin-omurilik sıvısı (BOS)'ndaki yüksek PKT düzeylerinin bakteriyel menenjitlerin erken tanısında değerli olduğu belirlenmiştir (22,23). Ancak lokalize infeksiyonlar veya sistemik inflamasyona neden olmayan infeksiyonlarda PKT düzeylerinin değişmediği saptanmıştır (24).

PKT, antibiyotik tedavilerinin düzenlenmesinde de yardımcı olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, toplum kökenli pnömonilerde düşük PKT (<0.25 μ g/lt) değerlerinde antibiyotik tedavisi önerilmezken, \geq 0.5 μ g/lt değerlerinde kuvvetle önerilmektedir (25,26). Bakteriyel alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisinin başlanmasından sonraki ilk 24 saat içinde PKT düzeyinde %30'dan fazla düşme olması, uygun antibiyotiğin başlandığını ve infeksiyonun kontrol altına alındığını göstermekte; PKT değerlerinde yeniden yükselme olması da tedavi değişikliği gerektiğini göstermektedir (25).

Sonuç olarak, PKT bakteriyel infeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, prognoz ve mortalite tahmininde, tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilir bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

Lipopolisakarid Bağlayıcı Protein

Lipopolisakarid (LPS) yapısındaki endotoksine karşı immün yanıt sonrası karaciğerden sentezlenen bir akut faz

proteini de LPS bağlayıcı protein (LBP)'dir. LBP-endotoksin kompleksi Toll-benzeri reseptör (TLR) 2 ve 4'ü aktive ederek inflamatuvar yanıtın başlamasına yol açar. Normal serum değeri 5-15 µg/ml'dir. Düşük konsantrasyonlarda LPS'nin etkilerini artırma, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe etme özelliğine sahiptir (27). Febril nötropenili hastalarda, Gram-negatif bakteriyemilerin tahmin edilmesinde 46.3 mg/lt eşik değeriyle %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (28). Toplum kaynaklı bakteriyel infeksiyonların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan SIRS'in ayırt edilmesinde, LBP, PKT'den üstün bulunurken; sepsis ve ağır sepsisin ayırt edilmesinde PKT, CRP ve IL-6, LBP'den daha üstün bulunmuştur (29).

Sonuç olarak, klinik kullanımına yönelik sınırlı sayıda çalışma olan LBP, yavaş bir indüksiyon ve hızlı eliminasyona sahip olduğundan inflamasyonun şiddetinin saptanmasında etkili olamamaktadır. Ancak diğer biyobelirteçlerle ve klinik skorlamalarla birlikte kullanımında pozitif prediktif değeri artabilir.

Pentraksin-3

Pentraksin-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye benzeyen bir akut faz proteindir. CRP inflamatuvar yanıt sırasında hepatositlerden, pentraksin-3 ise makrofaj, dendritik hücreler, lökosit ve endotelial hücrelerden salgılanmaktadır (30). Toplum kökenli pnömoni olgularında, hastalığın şiddeti ve hastanede kalış süresiyle plazma pentraksin-3 düzeyi arasında pozitif bağlantı saptanmıştır (31). Ventilatörle ilişkili pnömonilerde ise, erken dönemde plazma pentraksin-3 düzeyinin CRP'den daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir (32).

Sonuç olarak, sınırlı sayıda klinik çalışma olmasına karşın, pentraksin-3, toplum kaynaklı ve sağlık bakımıyla ilişkili pnömonilerin erken tanısında kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak umut vermektedir.

İnterlökin-1β ve İnterlökin-6

Sitokinler, bir grup endojen inflamatuvar mediyatör ve immünomodülatör proteindir. Sepsis patogenezinde temel rol oynayan sitokinler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler olarak kabaca sınıflandırılabilirler. Aslında fizyolojik koşullarda birlikte çalışırlar ve birbirlerinin etkilerini kontrol ederler (33).

IL-1β ve IL-6 proinflamatuvar sitokinler olup, infeksiyon ve doku hasarında doğal immün yanıtın başlamasında önemli rol oynarlar. Sepsiste yapılan çalışmalar IL-1β düzeylerinin ölçümünün majör bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını göstermiştir (34).

IL-6, bakteriyel infeksiyon için özgül olmayan; viral infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, travma, cerrahi girişim ve malignite durumlarında da artan ve inflamasyonun şiddetini gösteren proinflamatuvar bir sitokindir. Plazma düzeyi 1-3 saat içinde yükselir; fakat kısa sürede düşer (34,35). Son yapılan çalışmalardan birinde IL-6'nın sepsisin ağır sepsis ve septik şoka ilerlemesini belirleyebilmek için ideal bir gösterge olmadığı saptanmıştır (36). Diğer bir çalışmada ise bakteriyel menenjitin erken tanısı için BOS'ta ölçülen sitokinlerin, BOS laktat düzeyine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (37).

İnterlökin-8

Kemokinler, hücre kemotaksisine aracılık eden sitokinler olarak tanımlanabilirler. IL-8 de IL-6 gibi inflamatuvar yanıtın şiddetini gösteren, bakteriyel infeksiyonlar için özgül olmayan; viral infeksiyon, transplant reddi, otoimmün hastalıklar ve cerrahi girişim gibi durumlarda da yükselen proinflamatuvar bir kemokindir (34,35). Bazı çalışmalarda, ilk 48 saat içinde IL-8 düzeylerinin yüksek seyretmesiyle hastalığın prognozunun kötü olması ve mortalite hızının yükselmesi arasında bir bağlantı olduğu bulunmuştur (38,39).

Sonuç olarak, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler, inflamasyonun şiddetini belirlemede yardımcı biyobelirteçler olabilirler. Ancak bu proinflamatuvar biyobelirteçler ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda yükselmesine karşın, sepsis tanısında PKT'den üstünlük taşımazlar. Bu yüzden rutin olarak kullanılmaları rehberlerde yer bulamamıştır (38,39).

İnterlökin-10

Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 yardımcı T lenfositlerinden salgınır ve monositlerden IL-1, IL-6 ve TNF-α salgınımını azaltır. IL-10 düzeylerinin artması, CRP ve neopterin düzeyleriyle paralel olarak akut faz reaksiyonunu gösterir (40). SIRS'lı hastalarda IL-6 ve IL-10 oranındaki değişiklik, kötü prognoz göstergesidir. Sepsisten ölen hastalardaki IL-10 düzeylerinin, yaşayanlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40,41).

Yüksek Hareketli Grup-1 Protein

Yüksek hareketli grup-1 protein (HMGB-1), sistemik inflamasyon durumunda inflamatuvar ve nekroze hücreler tarafından salgılanan non-histon nükleoprotein yapısında bir molekül olup, TLR'ler ve sitokinlerle etkileşime girer. Doğal ve kazanılmış immün yanıt arasında bağlantı sağlar. Özellikle aktive makrofajlardan salgılanan HMGB-1'in plazma düzeyi, LPS'yle ilişkili endotoksik şokta ve ağır sepsiste TNF-α ve IL-1'e göre daha geç yükselmektedir (42). Prospektif bir çalışmada, YBÜ'de yatan septik şoklu hastalarda üçüncü günde bakılan HMGB-1 düzeyinin >4 ng/ml olması durumunda mortalitenin 5.5 kat arttığı bildirilmiştir (43).

Sınırlı literatür bilgileri olan HMGB-1'in bakteriyel infeksiyonların tanısında biyobelirteç olarak yararı konusunda yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Adrenomedullin

Adrenomedullin (ADM), sürrenal medullası, akciğerler, santral sinir sistemi, vasküler düz kas hücreleri gibi pek çok dokudan salgılanan peptid yapısındaki en potent vazodilatatördür. ADM, vasküler düz kas hücrelerinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak ve endotel hücrelerinde nitrik oksid salgınımını sağlayarak vazodilatasyon yapmaktadır. Adrenomedullin, proinflamatuvar sitokinlerin salgınımını inhibe eder; reaktif oksijen salgınımını azaltır ve inflamatuvar eksüda oluşumunu sınırlandırır. Bakterisid aktiviteye de sahiptir ve kompleman sistemi aktivasyonunu daha da artırır (44,45). Bu yüzden, bakteriyel infeksiyon sonrası gelişen sepsiste serum ADM düzeylerinin artması şaşırtıcı değildir. Normal plazma düzeyi 1-10 ng/ml arasında olmakla birlikte sepsiste salgınımı artmaktadır. Dolaşımdan çabucak temizlendiği için adrenomedullinin güvenilir bir ölçümünü yap-

mak zordur. Bu yüzden daha stabil olan orta bölge fragmanı pro-ADM'nin düzeyleri ölçülmektedir (44,45).

Sepsis ve SIRS'ın ayırt edilmesinde PKT'den üstün bulunmakla birlikte, ADM'nin sepsisin erken tanısında PKT'yle kombine olarak çok daha değerli bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (46). Toplum kökenli pnömoni olgularının değerlendirildiği çalışmalarda, ADM düzeyi izleminin, CURB-65 (konfüzyon, üre >7 mmol/lit, solunum sayısı >30/dakika, sistolik kan basıncı <90 mmHg, yaş ≥65) ve pnömoni şiddet indeksi (PSI) gibi klinik skorlamalarla kombine olarak kısa ve uzun dönem mortalite için en iyi öngörücü olduğu belirtilmektedir (47,48).

Kopeptin (Provazopressin)

Arjinin vazopressin (AVP)'in öncüsü pre-provazopressinin C-terminal parçasını içeren kopeptin, hipotalamusun paraventriküler nükleusunda AVP'yle birlikte sentezlenen vazodilatör bir peptiddir. Plazma ve serumda daha stabil seyretmesinden dolayı kopeptin ölçümleri daha değerlidir. Hipotansiyon, hipoksi, asidoz, enfeksiyonlar, SIRS ve sepsiste kopeptinin, dolayısıyla AVP'nin plazma düzeyinde ilk 24 saat içinde hastalığın ağırlığıyla ilişkili olarak artış gerçekleşmektedir (49,50). Sağkalım hızlarını göstermede, CRP düzeyi ve lökosit sayısından daha değerli olduğu düşünülmektedir (48,51). Ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında sepsisin şiddetini ve mortalite hızlarını belirlemede kopeptinin yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (52).

Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler içinde yer alan atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptidi (BNP)'nin inflamasyonla seyreden bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste kardiyak myositlerden salınımı artmakta ve natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonu gibi organ disfonksiyonuyla sonuçlanmaktadır (53).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında ANP'nin öncül proteini olan plazma pro-ANP düzeyinin, enfeksiyonun şiddeti ve uzun dönem sağkalım hızlarıyla bağıntılı olarak hem inflamatuvar yanıtı hem de kardiyak ve renal disfonksiyonu yansıttığını gösteren bulgular vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsisin erken tanısında yararlı olan ANP'den daha uzun, orta bölge fragmantasyonu ise daha az olan mid-pro-ANP umut vermektedir (54).

Sonuç olarak, natriüretik peptidlerin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda kardiyopulmoner durumun şiddetinin ve prognozunun noninvazif olarak değerlendirilmesindeki önemleri giderek artmakta, ancak yararını net olarak ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1) endotel hücreleri tarafından salınan, bilinen en güçlü vazokonstriktördür. Endotoksemilerde öncül proteini olan prepro-ET-1, özellikle kalp ve akciğerlerden salınmaktadır ve mortalite hızlarıyla bağıntılı olarak artış göstermektedir (55,56). Yinelenen pro-ET-1 ölçümlerinin, özellikle toplum kökenli enfeksiyonlarda CRP düzeyi ve lökosit sayısına göre daha yüksek negatif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (57,58).

Neopterin

Neopterin, interferon (IFN)-γ indüklemesi sonucunda aktive ve monosit/makrofajlar tarafından sentezlenen pteridin türevi bir pürin nükleotididir. Normal plazma düzeyi 10 nmol/lit olan neopterin, inflamasyon ve özellikle Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonun klinik göstergesi olarak kullanılabilir (59,60). Bakteriyel enfeksiyonlu ve sepsisli hastalarda mortalite ve prognoz tahmininde PKT'yle benzer değere sahiptir. SIRS'ta saptanan düzeylerinin septik şoka oranla düşük olması, neopterinin SIRS ve sepsisin ayırt edilmesinde iyi bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir (61).

Neopterin, CRP ve PKT'den farklı olarak, viral enfeksiyonlarda oldukça yüksek düzeylere çıkar ve HIV enfeksiyonu sırasında gelişen viral enfeksiyonların izleminde değerlidir. (62,63).

CD64

CD64, glikoprotein yapısında, nötrofillerden salınan bir hücre yüzey reseptörüdür. Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar. Prematüre ve miadında doğan bebeklerde bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (64,65). Duyarlılık ve özgüllüğünün değişken olması ve ölçümü için akım sitometrisi gerektirmesi nedeniyle sık kullanılamamaktadır (66). Yapılan çalışmalarda, CD64 ile CRP ve PKT gibi akut faz proteinleri arasında orta derecede bir bağıntı saptanmıştır. Ancak bakteriyel enfeksiyonlara bakteriyeminin eşlik ettiği durumlarda, CD64, erken fazda tanıda değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (67,68).

Myeloid Hücrelerden Salınan Tetikleyici Faktör-1

Myeloid hücrelerden salınan TREM-1 akut inflamasyon sırasında nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositler tarafından salınan ve immünooglobulin ailesinden bir hücre yüzey reseptörüdür. Enfeksiyöz durumlarda salınımı artarken; immün kompleksler tarafından oluşturulan ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklarda artmaz (69,70). Bu nedenle, sepsisin SIRS'tan ayırt edilmesinde yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Enfeksiyöz olmayan SIRS'lı hastalarda sTREM-1 değerleri 0-144 ng/ml arasındayken, sepsisli hastalarda bu değerler 30-428 ng/ml'dir. Özellikle organlara özgü enfeksiyonlarda (pnömoni, menenjit gibi) bronkoalveoler lavaj, plevra sıvısı ve BOS'ta sTREM-1 düzeyleri plazmaya oranla daha yüksek olarak saptanabilir ve tanı değeri artabilir (1). Yapılan bir çalışmada CRP, PKT ve sTREM-1 değerlerinin septik hastalarda, sadece SIRS saptananlara oranla yüksek olduğu saptanmıştır (71). Toplum kökenli pnömonilerde yapılan başka bir çalışmada PSI, CURB-65, IL-6, yaş, beslenme durumu ve enfeksiyonun şiddetiyle birlikte yüksek plazma sTREM-1 düzeylerinin prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (72).

Laktat

Laktik asidoz, septik şok sırasında perfüzyonun yetersiz olduğunun veya anaerob metabolizma geliştiğinin en iyi göstergelerinden biridir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması sonucu laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi de laktat düzeylerini yükseltmektedir (73). Bu yüzden laktat daha çok or-

gan disfonksiyonunun saptanması için kullanılan bir biyobelirteçtir. Sepsis, ağır sepsis ve septik şokta hipoperfüzyona bağlı yetersiz doku oksijenizasyonunu değerlendirmede ≥ 4 mmol/lit değerleri tanısız olarak anlamlıdır. Laktatın ≥ 4 mmol/lit düzeyleri, hem akut durumlarda mortalite tahmininde hem de yatış sırasındaki mortaliteyi tahmin etmede değerlidir (74). Yapılan bir çalışmada BOS laktat ve PKT düzeyleri ölçülmüş ve bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırt edilmesinde BOS laktat ve PKT değerlerinin ölçümünün, prognoz ve mortalite tahmininde yardımcı biyobelirteçler olabileceği belirtilmiştir (75).

Gelecekteki Yeni Adaylar: Mikro-RNA'lar

Mikro-RNA (miRNA)'lar son zamanlarda keşfedilen, özellikle karaciğer, akciğer ve böbrek gibi ökaryot hücrelerden salınan yaklaşık 20 nükleotid diziliminden oluşan ve post-transkripsiyonel düzenlemeden sorumlu küçük biyolojik moleküllerdir. Salınan düzeyleri "reverse transcriptase" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve kantitatif PCR'la ölçülebilmektedir (1). Gen ekspresyonunda hem pozitif hem de negatif regülasyonda rol alan bu miRNA'ların disfonksiyonu durumunda çeşitli kanserler, kardiyomyopati ve santral sinir sistemi hastalıkları görülebilmektedir. Ayrıca bu moleküller, Epstein-Barr virusu, sitomegalovirus, herpes simpleks virusu ve hepatit C virusu gibi virüslere ve *Mycobacterium tuberculosis*'e bağlı enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında da rol alırlar (76,77).

Özellikle üç önemli miRNA (miR-150, miR-182, miR-342-5p)'nin septik şoklu hastaların kanında kontrol grubuna oranla daha fazla miktarda olduğu saptanmış ve erken tanıda potansiyel bir belirteç olabilecekleri ileri sürülmüştür (78). Bu yeni moleküllerin tanıda kullanılmasından önce, insanlardaki biyokimyasal ve immünolojik süreçlerin nasıl ilerlediğini aydınlatacak daha fazla klinik ve deneysel çalışma yapılması gereklidir.

Sonuç

Bakteriyel enfeksiyonlarda biyobelirteçlerin tanı konulması, prognozun belirlenmesi ve mortalitenin tahmin edilmesinde kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Literatürde son yıllarda, hangi biyobelirtecin daha yararlı olacağı konusunda ipuçları çoğalmakta ve değerli bilgiler elde edilmektedir. Özellikle negatif prediktif değeri yüksek olan biyobelirteçlerin klinik skorlamalarla birlikte kullanımı durumunda erken tanı, tedavi ve prognoz takibi ve mortalite tahmini mümkün olabilmektedir. Böylece biyobelirteçler, klinisyenlerin hedefe yönelik antibiyotik seçmesine ve hastalık maliyet yükünün azaltılmasına da yardımcı olmaktadır. Bu bilgiler ışığında, hem var olan hem de yeni keşfedilecek biyobelirteçlerin bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin tanı, tedavi ve prognoz takibinde kullanımı için gelecekte yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, *et al.* Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 2013; 3(1): 22. [\[CrossRef\]](#)
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* Standards for reporting of diagnostic accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003; 138(1): W1-12. [\[CrossRef\]](#)
- Bachmann LM, Jüni P, Reichenbach S, Ziswiler HR, Kessels AG, Vögelin E. Consequences of different diagnostic "gold standards" in test accuracy research: Carpal Tunnel Syndrome as an example. *Int J Epidemiol.* 2005; 34(4): 953-5. [\[CrossRef\]](#)
- Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005; 100(Suppl. 1): 217-21. [\[CrossRef\]](#)
- Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(5): 473-80. [\[CrossRef\]](#)
- Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, *et al.* Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* 2003; 31(5): 1560-7. [\[CrossRef\]](#)
- Cho SY, Choi HJ. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother.* 2014; 46(1): 1-12. [\[CrossRef\]](#)
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14(1): R15. [\[CrossRef\]](#)
- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(Suppl. 2): ii33-40. [\[CrossRef\]](#)
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 206-17. [\[CrossRef\]](#)
- Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28(3): 235-43. [\[CrossRef\]](#)
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12): 1805-12. [\[CrossRef\]](#)
- Smith JW, Colombo JL, McDonald TL. Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as indicators of lung inflammation in corticosteroid treated and non-corticosteroid treated cystic fibrosis patients. *J Clin Lab Anal.* 1992;6(4):219-24. [\[CrossRef\]](#)
- Haris KR, Digard NJ, Lee HA. Serum C-reactive protein. A useful and economical marker of immune activation in renal transplantation. *Transplantation.* 1996; 61(11): 1593-600.
- Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003; 123(6): 2043-9. [\[CrossRef\]](#)
- Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH; Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community acquired sepsis resolution: A multicenter prospective observational study. *Crit Care.* 2011; 15(4): R169. [\[CrossRef\]](#)
- Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycky ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000; 26(Suppl. 2): S148-52. [\[CrossRef\]](#)
- Reith HB, Mittelkötter U, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med.* 2000; 26(Suppl. 2): S165-9. [\[CrossRef\]](#)
- Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(7): 895-901. [\[CrossRef\]](#)
- Panico C, Nylén E. Procalcitonin beyond the acute phase: novel biomediator properties? *BMC Med.* 2013;11: 189. [\[CrossRef\]](#)
- Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, *et al.* Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(3): 275-9. [\[CrossRef\]](#)

22. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, *et al.* Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(6): 1240-2. [\[CrossRef\]](#)
23. Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, *et al.* Can procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for meningitis? *J Clin Lab Anal.* 2015; 29(3): 169-74. [\[CrossRef\]](#)
24. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 426-35. [\[CrossRef\]](#)
25. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 302(10): 1059-66. [\[CrossRef\]](#)
26. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010; 14(1): 203. [\[CrossRef\]](#)
27. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition. *Int J Med Microbiol.* 2007; 297(5): 353-63. [\[CrossRef\]](#)
28. Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, *et al.* Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med.* 2003; 29(12): 2157-61. [\[CrossRef\]](#)
29. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care.* 2006; 10(2): R53. [\[CrossRef\]](#)
30. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(23): 2129-38. [\[CrossRef\]](#)
31. Kao SJ, Yang HW, Tsao SM, *et al.* Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(4): 907-13. [\[CrossRef\]](#)
32. Lin Q, Fu F, Shen L, Zhu B. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. *Heart Lung.* 2013; 42(2): 139-45. [\[CrossRef\]](#)
33. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, *et al.* A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine.* 2012; 57(3): 332-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013; 50(1): 23-36. [\[CrossRef\]](#)
34. Lvovschi V, Arnaud L, Parizot C, *et al.* Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study. *PLoS One.* 2011; 6(12): e28870. [\[CrossRef\]](#)
35. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, *et al.* Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(3): 396-402. [\[CrossRef\]](#)
36. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine.* 2005; 29(4): 169-75. [\[CrossRef\]](#)
37. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull.* 2003; 61(3): 287-97. [\[CrossRef\]](#)
38. Ramírez P, Ferrer M, Gimeno R, *et al.* Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. *Crit Care Med.* 2009; 37(5): 1691-5. [\[CrossRef\]](#)
39. Spyridaki A, Raftogiannis M, Antonopoulou A, *et al.* Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by Gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(7): 3819-25. [\[CrossRef\]](#)
40. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991; 174(5): 1209-20. [\[CrossRef\]](#)
41. Kellum JA, Kong L, Fink MP, *et al.* GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(15): 1655-63. [\[CrossRef\]](#)
42. Angus DC, Yang L, Kong L, *et al.* Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007; 35(4): 1061-7. [\[CrossRef\]](#)
43. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, *et al.* High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med.* 2007; 33(8): 1347-53. [\[CrossRef\]](#)
44. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000; 21(2): 138-67. [\[CrossRef\]](#)
45. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004; 25(8): 1369-72. [\[CrossRef\]](#)
46. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(5): 1059-67. [\[CrossRef\]](#)
47. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, *et al.* Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006; 10(3): R96 [\[CrossRef\]](#)
48. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, *et al.* Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(11): 1426-34. [\[CrossRef\]](#)
49. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* 2007; 28(2): 219-26. [\[CrossRef\]](#)
50. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry.* 2004; 43(25): 8191-203. [\[CrossRef\]](#)
51. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, *et al.* Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med.* 2007; 33(12): 2069-78. [\[CrossRef\]](#)
52. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2008; 12(1): R11. [\[CrossRef\]](#)
53. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25(14): 1187-96. [\[CrossRef\]](#)
54. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care.* 2005; 9(1): R37-45. [\[CrossRef\]](#)
55. Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med.* 2007; 18(4): 272-82. [\[CrossRef\]](#)
56. Tschaikowsky K, Sägnér S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med.* 2000; 28(6): 1854-60. [\[CrossRef\]](#)
57. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, *et al.* Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 22. [\[CrossRef\]](#)

58. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2011; 37(6): 970-80. [\[CrossRef\]](#)
59. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem.* 1998; 44(1): 161-7.
60. Kozłowska-Murawska J, Obuchowicz AK. Clinical usefulness of neopterin. *Wiad Lek.* 2008; 61(10-12): 269-72.
61. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(4): 398-404. [\[CrossRef\]](#)
62. Aziz N, Nishanian P, Taylor JM, et al. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1999; 179(4): 843-8. [\[CrossRef\]](#)
63. Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis.* 1997; 176(5): 1161-7. [\[CrossRef\]](#)
64. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006; 18(2): 125-31. [\[CrossRef\]](#)
65. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21(3): 223-7. [\[CrossRef\]](#)
66. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, Llorente A. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2010; 60(5): 313-9. [\[CrossRef\]](#)
67. Gros A, Roussel M, Sauvadet E, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012; 38(3): 445-52. [\[CrossRef\]](#)
68. Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, Stewart B, Grief B, Scharnweber G. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(12): 3914-9. [\[CrossRef\]](#)
69. Phua J, Koay ES, Zhang D, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J.* 2006; 28(4): 695-702. [\[CrossRef\]](#)
70. Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin Med Res.* 2004; 2(3): 181-7. [\[CrossRef\]](#)
71. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004; 141(1): 9-15. [\[CrossRef\]](#)
72. Tejera A, Santolaria F, Diez ML, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine.* 2007; 38(3): 117-23. [\[CrossRef\]](#)
73. Träger K, Radermacher P, Leverve X. The adrenergic coin: perfusion and metabolism. *Intensive Care Med.* 2003; 29(2): 150-3.
74. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007; 33(6): 970-7. [\[CrossRef\]](#)
75. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care.* 2011; 15(3): R136. [\[CrossRef\]](#)
76. Xiao B, Liu Z, Li BS, et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J Infect Dis.* 2009; 200(6): 916-25. [\[CrossRef\]](#)
77. Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, Leyland R. miR-155: an ancient regulator of the immune system. *Immunol Rev.* 2013; 253(1): 146-57. [\[CrossRef\]](#)
78. Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. *PLoS One.* 2009; 4(10): e7405. [\[CrossRef\]](#)