



SEPSİSTE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

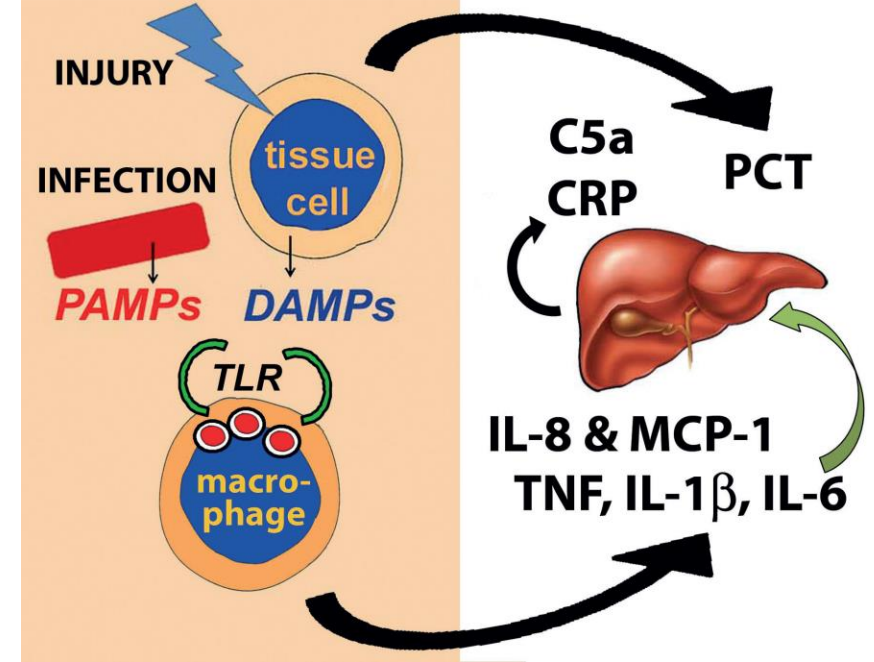
TKBD 2025 MUDANYA

Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL



Sepsis Belirteçleri

- Tanıyı desteklemek,
 - Seyrini izlemek
 - Tedaviyi yönlendirmek için kullanılan
 - Laboratuvar ve klinik göstergelerdir.
-
- Klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik belirteçler olarak sınıflandırılırlar.

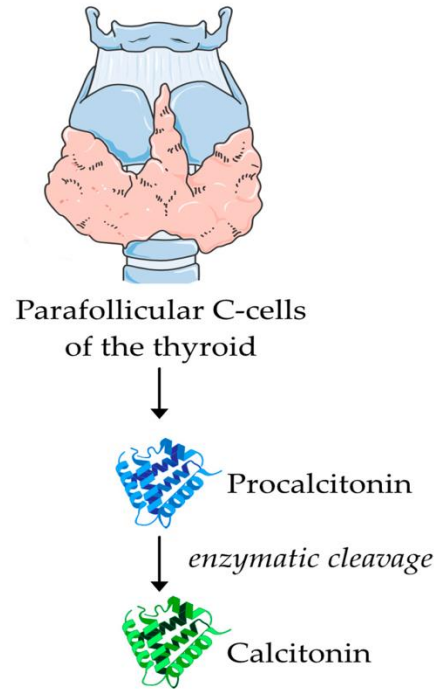


Prokalsitonin (PCT)

- **PCT** (Prokalsitonin), **14.5 kDa**
- **116 amino asit** bir peptit
- Tiroid C-hücreleri
- Kalsitonin peptit süper ailesinin bir üyesi
- **11. kromozomun** kısa kolunda yer alan **CALC-1** geni,
- 1984 yılında
- 1993

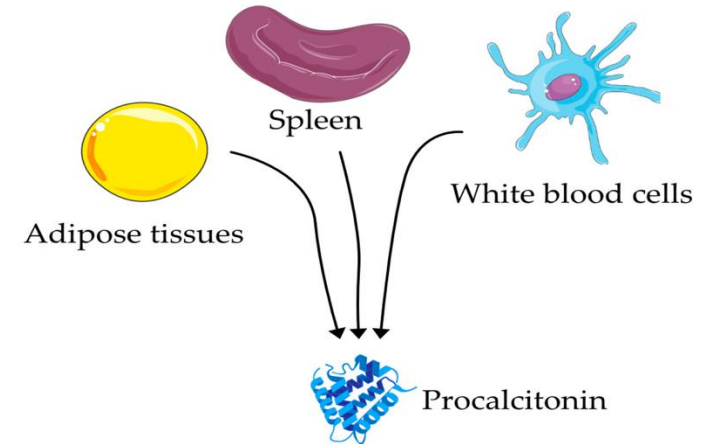
Endocrine pathway

High calcium levels

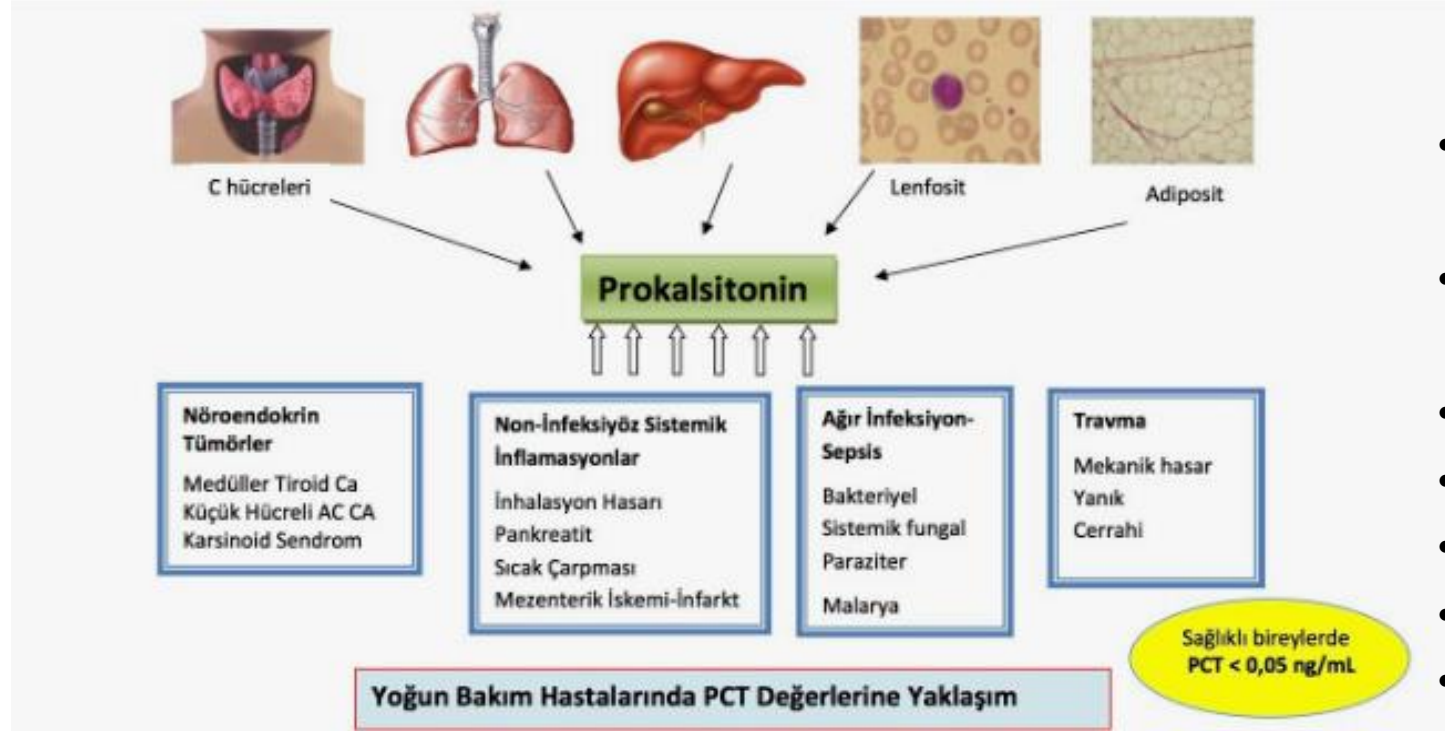


Infection-response pathway

Presence of pro-inflammatory stimulants or cytokines



Prokalsitonin (PCT)



- Bakteriyel enfeksiyonlar veya sepsis varlığında
- dolaşımdaki bakteri ürünleri
- inflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α)
- karaciğer,
- akciğer,
- böbrekler,
- pankreas
- adipositler ve kaslar gibi

- PCT üretmeye başlar

Procalcitonin in special patient populations: Guidance for antimicrobial therapy

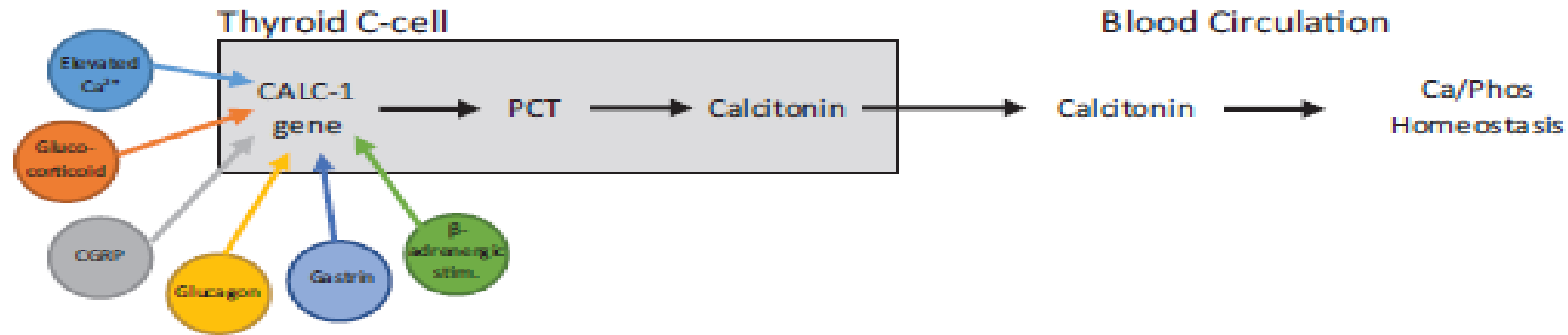
AM J HEALTH-SYST PHARM | VOLUME 77 | NUMBER 10 | MAY 15, 2020

Susan E. Smith, PharmD, BCPS, BCCCP, Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Athens, GA

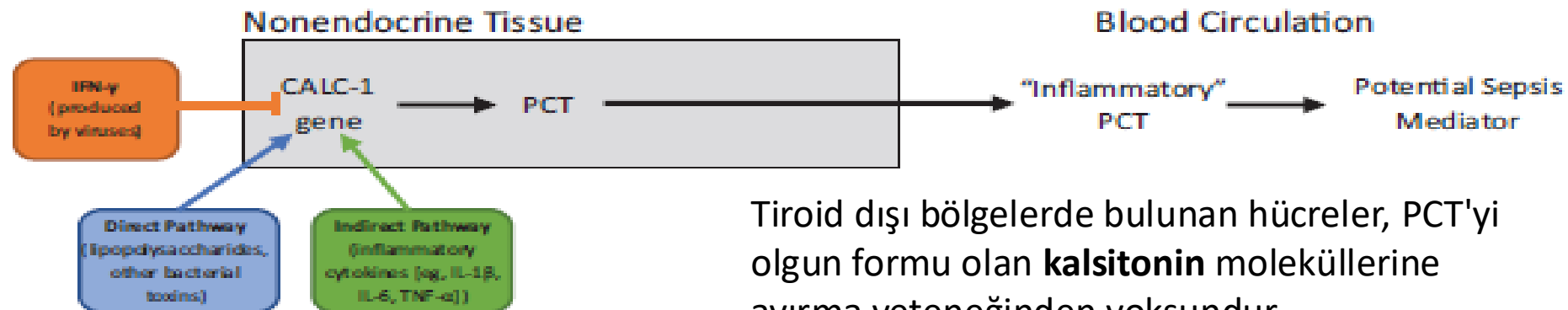
Justin Muir, PharmD, BCCCP, Department of Pharmacy, NewYork-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY

Julie Kalabalik-Hoganson, PharmD, BCPS, BCCCP, Fairleigh Dickinson University School of Pharmacy and Health Sciences, Florham Park, NJ

NORMAL PHYSIOLOGY:

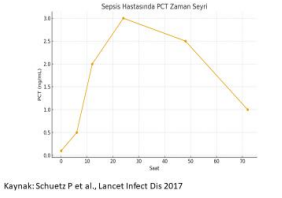


ACUTE INFECTION:



Tiroid dışı bölgelerde bulunan hücreler, PCT'yi olgun formu olan **kalsitonin** moleküllerine ayırma yeteneğinden yoksundur.

Prokalsitonin (PCT) Yarılanma Ömrü ve Metabolizması



Zaman	Serum Prokalsitonin (PCT) Durumu
0 saat	Normalde çok düşük (<0.05 ng/mL)
2–4 saat	Enfeksiyon/inflamasyon sonrası yükselmeye başlar
6–12 saat	Belirgin artış görülür
~24 saat	Pik düzeyine ulaşır
Yarı ömrü: 20–24 saat	Enfeksiyon kontrol altına alındığında hızla düşer

- Tüm vücut hücreleri tarafından parçalanır.
- Böbrekler, PCT'nin temizlenmesinde ikincil bir rol oynar.
- Bu nedenle, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'nin bazal seviyesi normalden daha yüksek olabilir.

Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1512-25.

Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 2011 Sep 22;9:107.

Sepsiste PCT Değerlerinin Kullanımı

1. Ayırıcı Tanı:

- PCT, bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ve inflamatuvar olmayan durumlardan ayırmak için oldukça değerlidir ⁽¹⁾. 3-6 saat içinde yükselmeye başlar erken teşhis ve tedavi şansı sunar.

2. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Yüksek PCT değerleri genellikle daha şiddetli sepsisi, septik şoku ve kötü prognozu işaret eder.

<0.5 ng/mL: Sepsis veya ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığı düşüktür.
>0.5 ng/mL: Sepsis veya ciddi bakteriyel enfeksiyon olasılığı yüksektir.
>2.0 ng/mL: Genellikle ağır sepsis veya septik şok düşündürür.

3. Antibiyotik Tedavisinin Yönetimi

- . Çalışmalar, PCT seviyeleri %80'den fazla azaldığında veya 0.5 ng/mL'nin altına düştüğünde antibiyotik tedavisinin güvenli bir şekilde sonlandırılabilirliğini göstermektedir.²

1-Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J. 2007 Sep;30(3):556-73. .

2-Katz SE, Sartori LF, Williams DJ. Clinical Progress Note: Procalcitonin in the Management of Pediatric Lower Respiratory Tract Infection. J Hosp Med. 2019 Nov 01;14(11):688-690

Mat Nor MB, Md Ralib A. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis. Crit Care Res Pract. 2014;2014:819034.

Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 2011 Sep 22;9:107.

PCT Ölçüm Yöntemleri

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
ELFA / CLIA	Yüksek hassasiyet, güvenilir sonuçlar, otomasyon imkanı, geniş ölçüm aralığı.	Numunenin laboratuvarda işlenmesini gerektirmesi ve sonuçların daha geç çıkması.
POCT	Hızlı sonuçlar, kolay kullanım, acil durumlarda anında karar verme imkanı.	Daha düşük hassasiyet, daha dar ölçüm aralığı, yanlış pozitif veya negatif sonuç riski HIL gibi interferansların saptanamaması

Prokalsitonin (PCT) Ölçümünde İnterferans Nedenleri

- Biyotin Takviyesi
- Otoantikorlar ve Heterofil Antikorlar
- Hook effect
- Bazı Hastalıklar ve Durumlar:

- Travma, Cerrahi veya Yanıklar
- Pankreatit
- o Böbrek Yetmezliği
- o Tiroid Maligniteleri:

Medüller tiroid kanseri
gibi bazı endokrin
tümörler,

- Hemoliz, Lipemi veya İkter
- Yanlış Numune Toplama ve Saklama:
 - o Gecikmiş Santrifüj:
 - Numune fibrin, rbc vs arındırılmış olmalı antikoagulan kullananlarda dikkat
 - o Yanlış Sıcaklıkta Depolama:
 - o Pıhtılaşma:

Prokalsitonin (PCT) Nasıl Raporlanmalıdır?

1. Sayısal Sonuç ve Birim

- Raporun en temel bileşeni, ölçülen sayısal değerdir. Örneğin, "Prokalsitonin: 1.85 ng/mL".

2. Klinik Referans Aralıkları ve Yorum

- Rapor, sonucun ne anlama geldiğini gösteren klinik referans aralıklarını ve yorum da içermelidir.

- <0.05 ng/mL: Çok düşük veya normal bazal seviye. Sistemik bakteriyel enfeksiyon olasılığı son derece düşüktür.
- 0.05 - 0.25 ng/mL: Sepsis veya sistemik enfeksiyon olasılığı düşüktür.
- 0.25 - 0.5 ng/mL: Sistemik bakteriyel enfeksiyon olasılığı mevcuttur. Daha yakından izlem veya antibiyotik tedavisine başlama düşünülmelidir.
- >0.5 ng/mL: Sepsis veya ciddi sistemik bakteriyel enfeksiyon olasılığı yüksektir. Antibiyotik tedavisine başlanması genellikle önerilir.
- >2.0 ng/mL: Şiddetli sepsis veya septik şok olasılığı yüksektir.

Prokalsitonin (PCT) Nasıl Raporlanmalıdır?

- 3. İnterferans ve Kısıtlamalar
- Sonuçların yorumlanmasını etkileyebilecek potansiyel interferanslar veya kısıtlamalarla ilgili notlar klinisyeni uyararak yanlış yorumlamaların önüne geçer.

- "Yüksek dozda biyotin takviyesi, test sonuçlarını etkileyebilir. Hastanın biyotin kullanımı sorgulanmalıdır."
- "Bu değerler, büyük cerrahi, majör travma veya böbrek yetmezliği gibi durumlarda enfeksiyon olmaksızın yükselebilir. Sonuç, her zaman hastanın klinik durumuyla birlikte değerlendirilmelidir."

- 4. Yöntem Bilgisi
 - Testin hangi laboratuvar sistemi ve metoduyla (örneğin, Roche Cobas - ECLIA, bioMérieux VIDAS - ELFA) yapıldığı belirtilmelidir. Bu bilgi, takip testlerinin aynı sistemde yapılmasını sağlayarak sonuçlar arasındaki tutarlılığı artırır.

Örnek Rapor Formatı

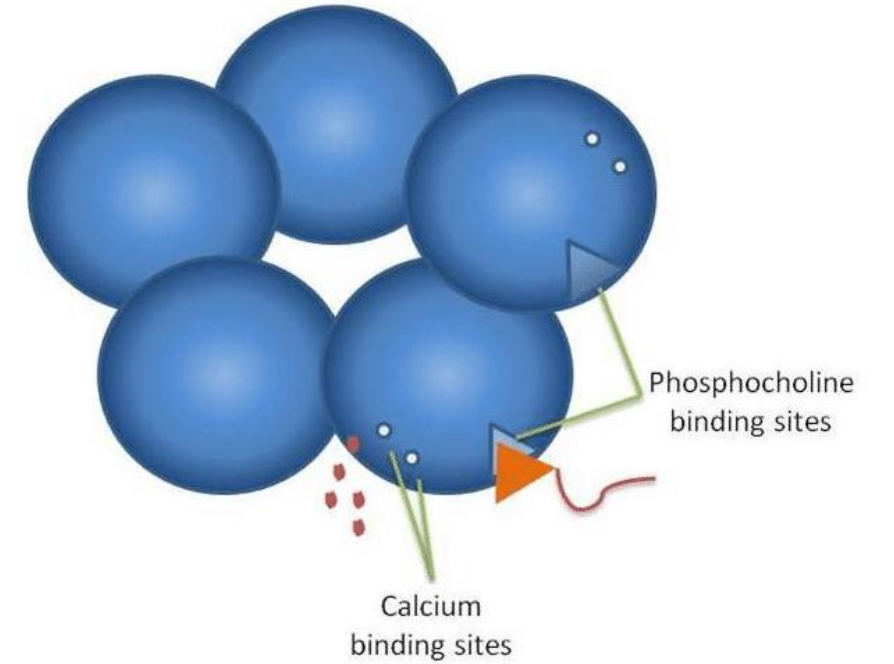
Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Aralığı ve Klinik Yorum	Yöntem	Notlar
Prokalsitonin (PCT)	1.85	ng/mL	>0.5 ng/mL: Sistemik bakteriyel enfeksiyon olasılığı yüksektir.	Roche Cobas (ECLIA)	Sonuçlar, majör cerrahi veya travma gibi durumlarla birlikte değerlendirilmelidir.

Bu şekilde hazırlanan bir PCT raporu, sadece bir sayı sunmak yerine, klinisyenlerin doğru klinik kararı vermesine yardımcı olacak tüm gerekli bilgileri sağlar.

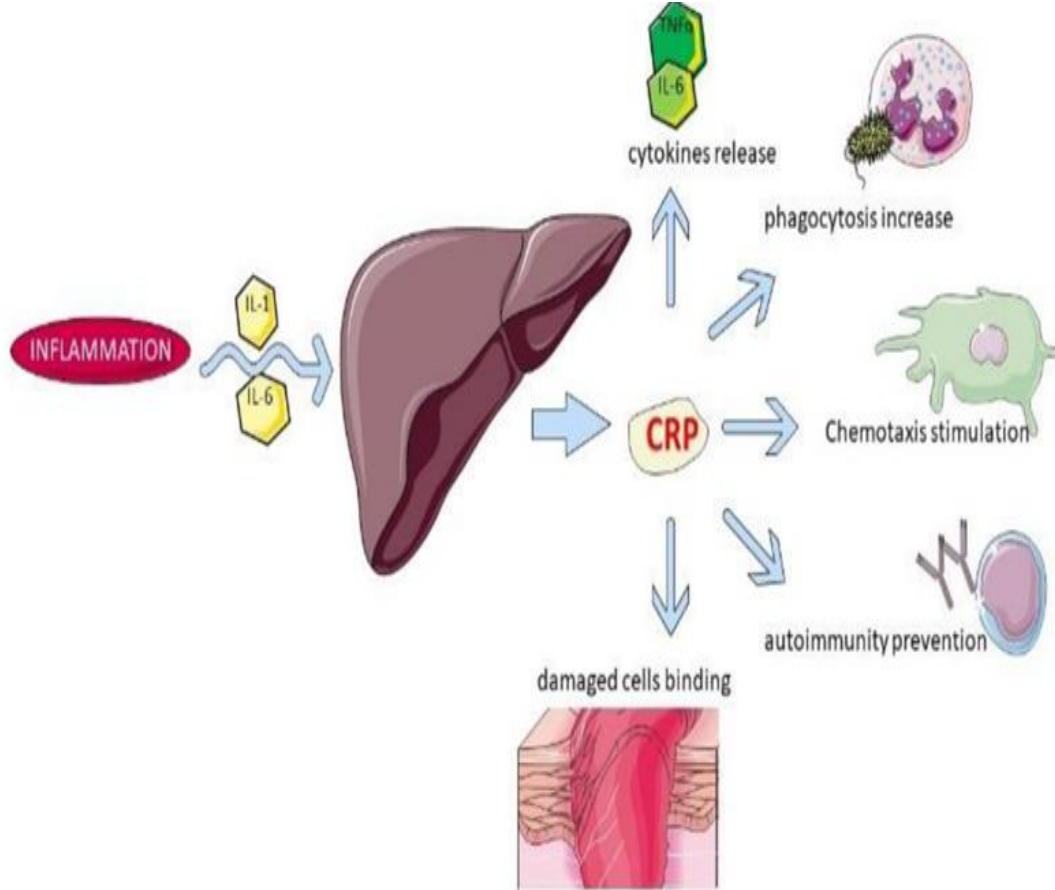
C-Reaktif Protein (CRP)

- İlk kez 1930'larda, zatürre hastalarının kanında pnömokok bakterisinin C-polisakariti ile reaksiyona giren bir protein olarak tanımlanmıştır.
- Pentraxin ailesine ait, 5 alt birimli (pentamerik) glikoproteindir
- - Her alt birim ~23 kDa, toplam molekül ~115 kDa
- - Ca^{2+} bağımlı bağlanma bölgeleri içerir
- - Fosfokoline bağlanarak işlev görür

• Referans: Black S, Kushner I, Samols D. J Biol Chem. 2004

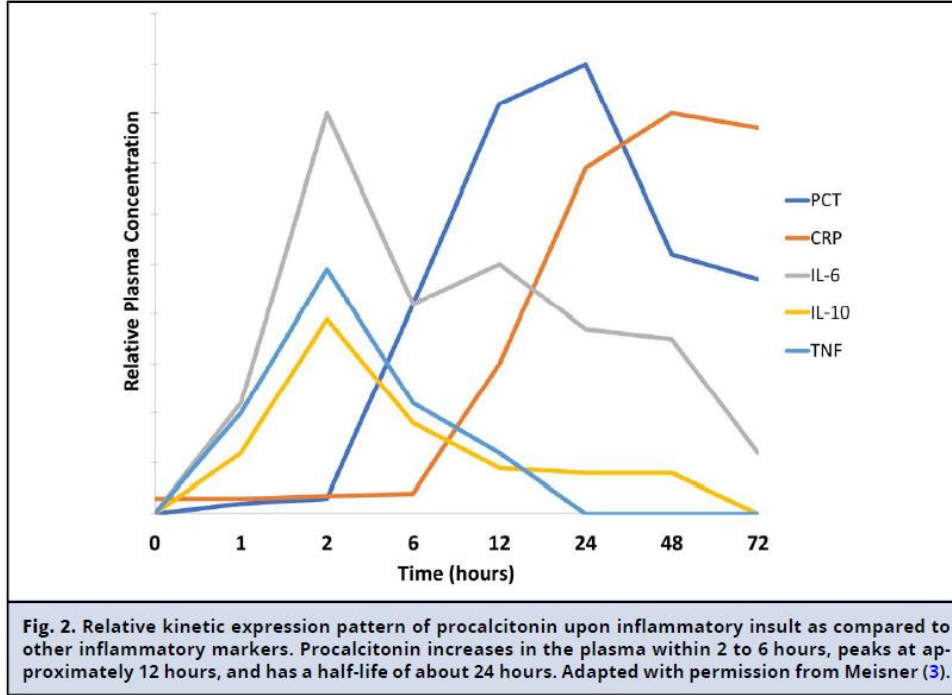


CRP fonksiyon ve metabolizması



- Akut faz proteini;
- IL-6 ve IL-1 β ile sentezi artar
- Karaciğerde sentezlenir.
- Opsonizasyon: fosfokoline bağlanarak bakteri ve hasarlı hücreleri işaretler
- Kompleman sistemini (C1q) aktive eder
- Fagositozu kolaylaştırır
- Sitokin üretimini düzenler

CRP yarı ömrü ve metabolizması



- İnflamatuvar bir uyarıya yanıt olarak hızlı bir şekilde artar
- 6-12 saat sonra yükselmeye başlar
- 24-48 saat içinde zirve seviyelerine ulaşır.
- Kan dolaşımındaki y.ö. Sabit ~ 19 saat
- Katabolizması karaciğerde gerçekleşir.
- Makrofajlar tarafından parçalanır
- Böbrekler, CRP'nin atılımında önemli bir rol oynamaz.

C-Reaktif Protein (CRP) Ölçümü Yöntemleri ve İnterferans Nedenleri

- Turbidimetrik İmmünoassay ve Chemiluminescent Immunoassay (CLIA)
- **< 5.0 mg/L (veya <0.5 mg/dL):** Normal veya çok düşük inflamasyon seviyesi.
- İnterferans nedenleri;
 - **HIL**
 - **Heterofil Antikorlar ve Romatoid Faktör (RF)**
 - **Gebelik:** Gebeliğin son dönemlerinde veya doğum sonrası dönemde fizyolojik inflamasyon nedeniyle CRP seviyeleri hafifçe yükselebilir.
 - **Yüksek Doz Kanca Etkisi (High-Dose Hook Effect)**

C-Reaktif Protein (CRP) ve Sepsis

- **Hastalık Şiddeti ile Korele**

- Yüksek CRP seviyeleri örneğin, 100 mg/L üzeri CRP değerleri ciddi bakteriyel enfeksiyonlar veya sepsis lehine güçlü bir bulgu olabilir.-Spesifik bir belirteç değil, ancak sistemik bir inflamasyonun varlığını güçlü bir şekilde gösterir.

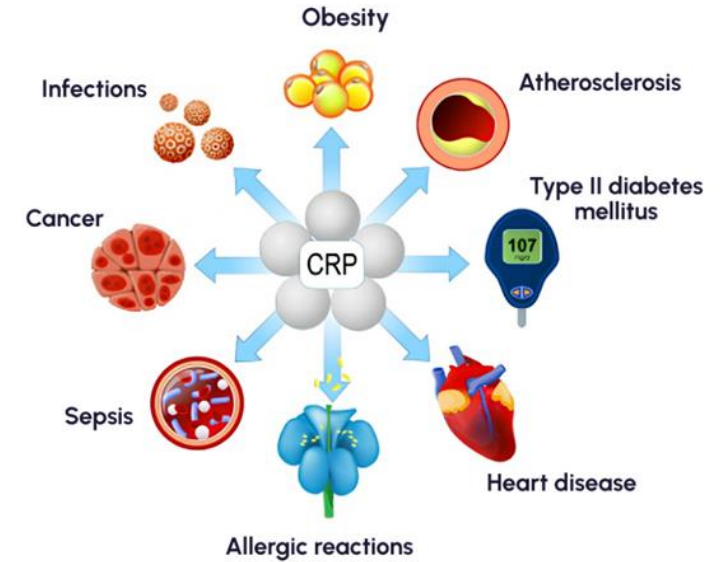
- **Sepsis Takibinde CRP**

- **Tedaviye Yanıtın İzlenmesi** Başarılı tedavi ile birlikte, inflamatuvar yanıt azalır ve CRP seviyeleri, yaklaşık **19 saatlik yarılanma ömrü** nedeniyle **hızla düşmeye** başlar

- **Tedavi Başarısızlığı veya Komplikasyonlar**

- Tedaviye rağmen CRP seviyelerinin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, tedavi başarısızlığına, enfeksiyonun devam ettiğine, yeni bir enfeksiyona veya başka bir inflamatuvar komplikasyonun geliştiğine işaret edebilir.

Increased levels of C-reactive protein



C-Reaktif Protein (CRP) Sonuçları Nasıl Raporlanmalıdır?

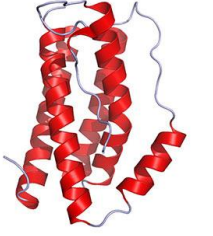
- CRP raporu, aşağıdaki temel bileşenleri içerecek şekilde hazırlanmalıdır
- **1. Sayısal Sonuç ve Birim**
- **Örnek:** "C-Reaktif Protein (CRP): **45.2 mg/L**"
- **2. Klinik Referans Aralıkları ve Yorum**
- **3. Test Tipi Bilgisi (Özellikle hs-CRP İçin)**
- **Örnek:** "C-Reaktif Protein (CRP) - Yüksek Hassasiyetli (hs-CRP)«
- **4. İnterferans ve Kısıtlamalar**
- Örnek notlar şunları içerebilir:
- "Numune lipemik/hemolizli/ikterik olması durumunda sonuçlar etkilenebilir."
- "Yüksek konsantrasyonlarda 'hook effect' riski nedeniyle seyreltme yapılmıştır."
- «Karaciğer yetmezliği CRP yanıtını baskılayabilir."

- **Klinik Yorumlar (Örnek):**
 - **<1.0 mg/L (hs-CRP için):** Kardiyovasküler hastalık riski düşük.
 - **1.0 - 3.0 mg/L (hs-CRP için):** Kardiyovasküler hastalık riski orta.
 - **>3.0 mg/L (hs-CRP için):** Kardiyovasküler hastalık riski yüksek.
 - **5.0 - 50.0 mg/L:** Genellikle hafif ila orta derecede inflamasyon, viral enfeksiyon, lokal bakteriyel enfeksiyon veya kronik inflamatuvar durumlarla ilişkilidir.
 - **>50.0 - 100.0 mg/L:** Genellikle daha belirgin inflamasyon, sistemik bakteriyel enfeksiyonlar veya ciddi travma gibi durumlarla ilişkilidir.
 - **>100.0 mg/L:** Çoğunlukla ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, majör travma veya yaygın doku hasarı ile ilişkilidir.

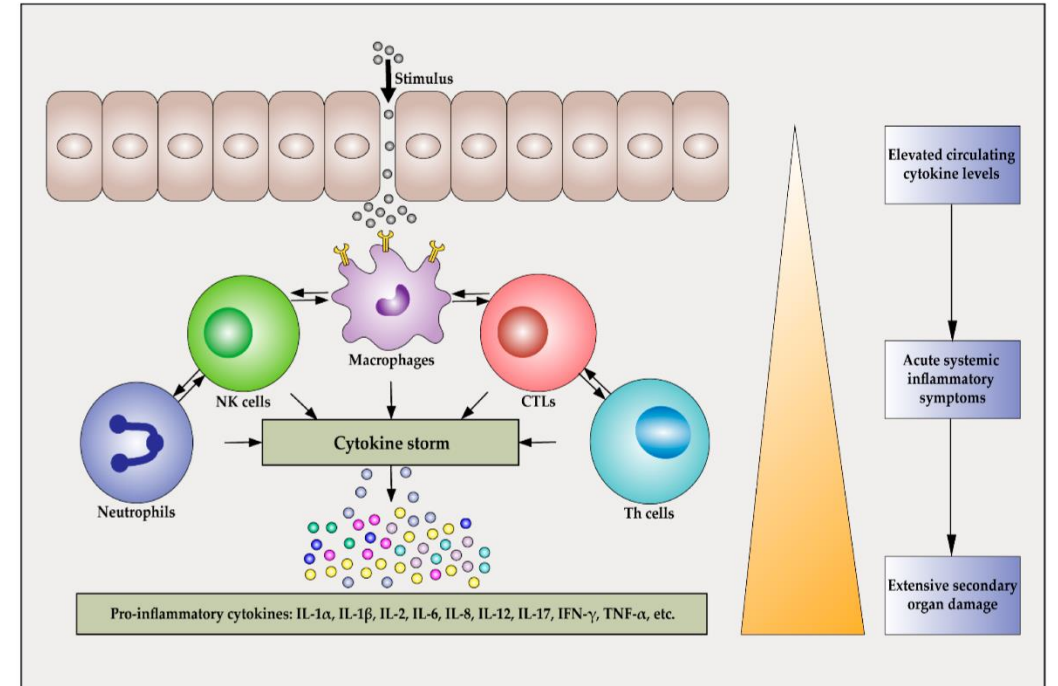
Örnek Rapor Formatı

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Aralığı ve Klinik Yorum	Yöntem	Notlar
C-Reaktif Protein (CRP)	45.2	mg/L	Normal: <5.0 mg/L 5.0-50.0 mg/L: Orta dereceli inflamasyon, enfeksiyon düşünülmelidir.	Roche Cobas (Turbidimetrik İmmünoassay)	Sonuçlar, hastanın klinik tablosu ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.
C-Reaktif Protein (hs-CRP)	2.8	mg/L	Düşük Risk: <1.0 mg/L Orta Risk: 1.0-3.0 mg/L Yüksek Risk: >3.0 mg/L	Abbott Architect (CMIA)	Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için kullanılır. Akut enfeksiyon veya inflamasyon durumunda bu testin yorumu kısıtlıdır.

Interlökin-6 (IL-6)

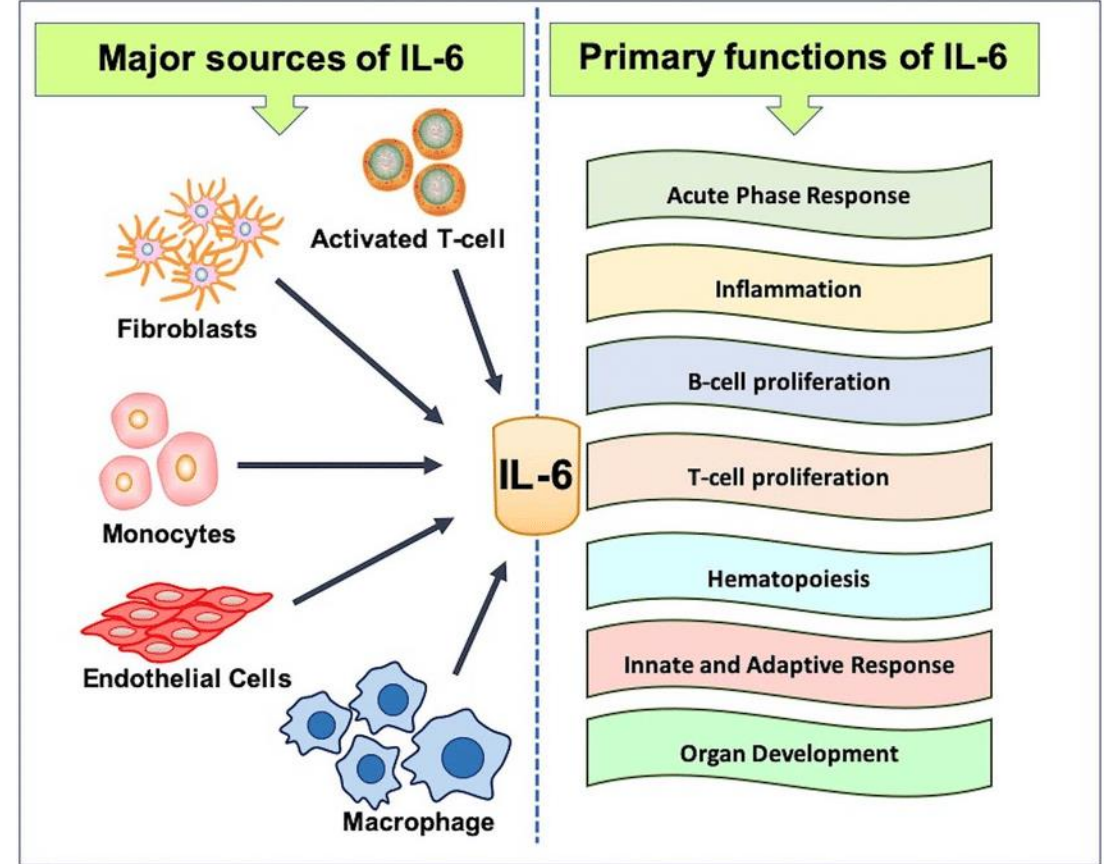


- IL-6, 80 kDa ve 130 kDa molekül ağırlığında,
- 2 glikoprotein zincirinden oluşan polipeptit
- Enfeksiyon, travma veya doku hasarı
- İnflamatuar sitokinler (IL-1, TNF- α) gibi uyarıcı faktörler ile salınır
- Bağışıklık hücreleri (monositler, makrofajlar ve T hücreleri) ile endotel ve epitel hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından üretilir
- Pro-inflamatuar sitokin



İnterlökin-6 (IL-6) Fonksiyonu?

- Temel Görevleri:
- Akut Faz Yanıtını Tetikleme:
- Karaciğeri uyararak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve haptoglobin gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır
- Ateşin Yükselmesi
- Hematopoez
- Adaptif Bağışıklık:
B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmasında ve T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar.



IL 6 Metabolizması

- Kandaki Yarı Ömrü, 1 - 6 saat
- Karaciğerde reseptör aracılı internalizasyon ve degradasyon ile yıkılır.
- Böbreklerden atılım minimaldir.
- Erken Yükselme: Enfeksiyon başladıktan veya bir uyaran oluşuktan sonra çok daha hızlı yükselir (genellikle 2 saat içinde pik yapar).
- Hızlı Düşüş: Etkili tedaviye yanıt olarak hızla düşer.
- Bu dinamik değişim, IL-6'yı tedaviye yanıtı ve hastalığın seyrini izlemek için uygun bir belirteç

IL-6 Nasıl Ölçülür?

- Serum veya plazma örneğinde ölçülür.
- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay):
 - En klasik ve laboratuvarlarda sıkça kullanılan yöntemdir. Yüksek hassasiyetlidir ancak nispeten daha uzun süre gerektirir.
- Kemilüminesans İmmünoassay (CLIA) veya Elektro-Kemilüminesans İmmünoassay (ECLIA):
 - Otomatik laboratuvar cihazlarında kullanılan, hızlı ve yüksek verimli yöntemlerdir. Klinik pratiğin ihtiyaç duyduğu hız ve otomasyon için idealdir.
- Hızlı Tanı Kitleri (Point-of-Care Testing - POCT):
 - Özellikle acil servis ve yoğun bakım gibi hızlı sonuç alınması gereken birimlerde, kısa sürede (örneğin 15-20 dakika) sonuç verebilen cihazlarla da ölçülebilir.
- Normal (Sağlıklı) Referans Aralıkları; 1.5pg/mL - 10pg/mL , (7 pg/ml altında)

IL 6 ve Sepsis

- Tanısal performans (özellikle yüksek özgüllük ve AUC) açısından bakıldığında, **IL-6 en çok yenidoğan sepsisi için güçlü bir biyobelirteçtir.**
- Erişkinlerde ise tanıdan çok, hastanın **kritik durumunu ve mortalite riskini** öngörmek için faydalıdır.
- Sepsiste 100pg/mL'nin üzerine çıkabilir ve septik şokta 500pg/mL'nin üzerindeki, hatta 1000pg/mL'yi aşan değerler görülebilir.
- IL-6'nın hızlı yükselme ve düşme yeteneği- prognoz takibi için kritik bir araç haline getirmektedir.



Diagnostic accuracy of interleukin-6 (IL-6) as a significant biomarker in late-onset neonatal sepsis: an updated systematic review and meta-analysis

Amani N. Alansari¹ · Mohamed Sayed Zaazouee² · Alaa Ahmed Elshanbary³ · Salma Mani⁴ · Marwa Messaoud^{4,5,6}

Received: 26 April 2025 / Revised: 19 July 2025 / Accepted: 9 August 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Late-onset neonatal sepsis (LONS) remains a leading cause of morbidity and mortality in neonates, particularly among preterm and low birth weight infants. Interleukin-6 (IL-6) has emerged as a promising biomarker for early detection of LONS, yet the diagnostic performance of IL-6 remains inconsistent across studies. This meta-analysis aimed to evaluate the overall diagnostic accuracy of IL-6 in detecting LONS and to assess the certainty of evidence using the GRADE approach. A comprehensive search of five databases was conducted up to July 15, 2025. Twenty-two studies were eligible for inclusion, of which 20 ($n = 3527$ neonates) were included in the meta-analysis. A bivariate random-effects model was used to estimate pooled sensitivity and specificity, and the area under the SROC curve was used to assess overall diagnostic accuracy. Pooled sensitivity and specificity were 85.2% (95% CI: 80.0–89.3%) and 84.1% (95% CI: 77.5–89.0%), respectively. The positive and negative likelihood ratios were 5.43 and 0.18, with a diagnostic odds ratio of 31.4. The AUC was 0.91, indicating excellent diagnostic accuracy. Subgroup and sensitivity analyses confirmed the robustness of the findings, and no significant threshold effect was detected. However, suspected publication bias was noted. The GRADE assessment rated the certainty of evidence as moderate. **Conclusion:** IL-6 demonstrates high diagnostic accuracy for LONS and may serve as a valuable tool for early identification, though standardization of cutoff thresholds and further validation studies are warranted.

What is Known:

- IL-6 is an early-rising biomarker for late-onset neonatal sepsis (LONS), but its diagnostic accuracy varies across studies.

What is New:

- This meta-analysis used a bivariate model to estimate IL-6 performance, yielding high pooled sensitivity (85.2%) and specificity (84.1%).

20 ayrı çalışma 3257 yd. Dahil edildiği bir meta-analiz, IL-6'nın performansını duyarlılık (%85.2) ve özgüllük (%84.1) AUC 0,91 elde etmiştir

IL6 ve Sepsis

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults

Lorenz Weidhase^{1*}, Daniel Wellhöfer², Gero Schulze³, Thorsten Kaiser⁴, Tim Drogies⁵, Ulrike Wurst⁶ and Sirak Petros⁷

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate whether Interleukin-6 (IL-6) could be a faster indicator of treatment success in adults with severe sepsis and septic shock compared to procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP).

Methods: Data from adult patients with severe sepsis and septic shock managed at the medical intensive care unit (ICU) of the University Hospital Leipzig between September 2009 and January 2012 were analyzed retrospectively. Values for CRP, PCT and IL-6 on admission as well as after 24 and 48–72 h were collected. Antibiotic therapy was defined as clinically successful if the patient survived ICU stay.

Results: A total of 328 patients with severe sepsis and septic shock with adequate data quality were included. After 48–72 h, the median IL-6 was significantly lower in survivors than in non-survivors (114.2 pg/ml vs. 746.6 pg/ml; $p < 0.001$), while there was no significant difference for PCT (5.6 vs. 4.9 ng/ml; $p = 0.586$) and CRP (158.5 mg/l vs. 172.4 mg/l; $p = 0.988$).

Conclusions: The results of this study suggest that IL-6 is better than PCT and CRP in predicting the treatment success in predominantly non-surgical sepsis in the first 48–72 h.

Keywords: Sepsis, Interleukin-6 (IL-6), Procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), Antibiotic therapy, Prognosis

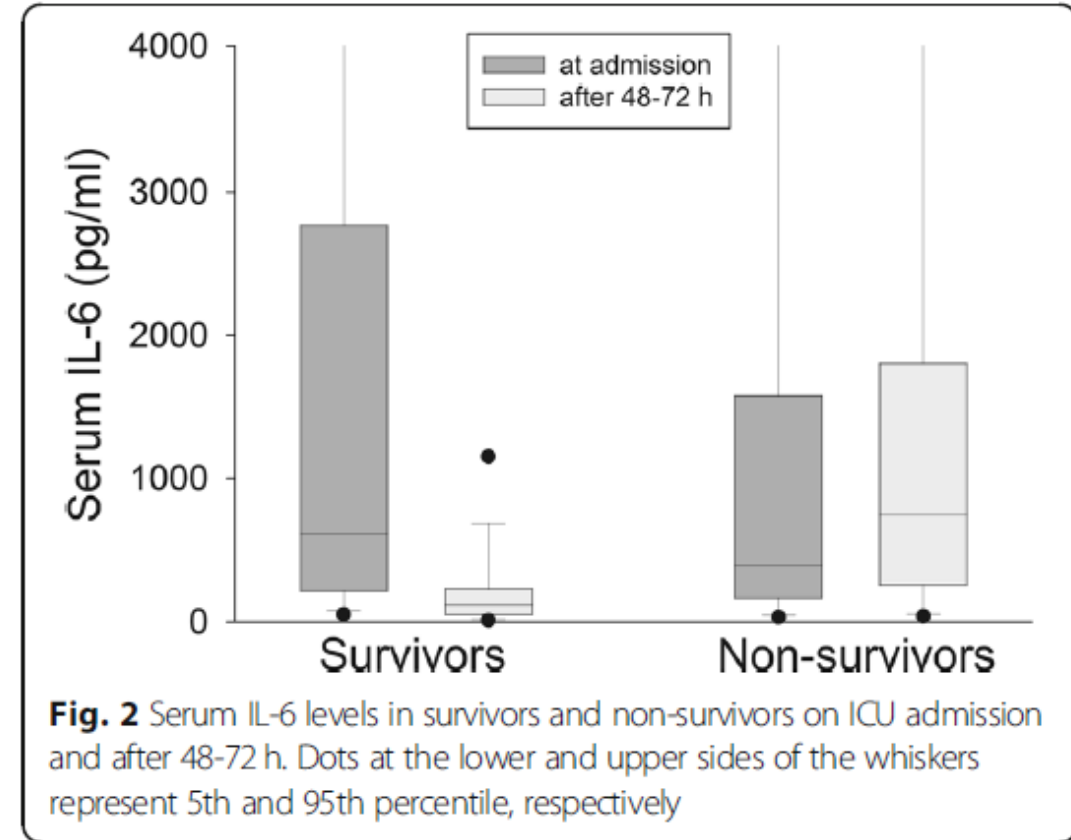


Fig. 2 Serum IL-6 levels in survivors and non-survivors on ICU admission and after 48-72 h. Dots at the lower and upper sides of the whiskers represent 5th and 95th percentile, respectively

RESEARCH ARTICLE

Open Access



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

Juhyun Song¹, Dae Won Park^{2*} , Sungwoo Moon¹, Han-Jin Cho¹, Jong Hak Park¹, Hyeri Seok² and Won Seok Choi²

Abstract

Background: This study investigated the clinical value of interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT) in patients with sepsis and septic shock diagnosed according to the Sepsis-3 definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

Methods: Serum levels of IL-6, PTX3, and PCT were measured in patients with sepsis, septic shock, and 45 as controls. Follow-up IL-6 and PTX3 levels were measured within 24 h of hospital discharge. Optimal cut-off values and prognostic values were evaluated.

Results: Serum IL-6 levels could discriminate sepsis (area under the curve, 0.804; optimal cut-off value, 52.60 pg/mL, 80.4% sensitivity, 88.9% specificity) from controls (area under the curve, 0.761; optimal cut-off value, 348.92 pg/mL, 76.1% sensitivity, 78.4% specificity). IL-6 was higher in the group with high IL-6 (≥ 348.92 pg/mL) than in the group with low IL-6 (< 348.92 pg/mL) ($P = 0.008$). IL-6 was an independent risk factor for 28-day mortality among overall patients (hazard ratio, 1.0004; 95% confidence interval, 1.0003–1.0005; $p = 0.024$). In septic shock patients, both the initial and follow-up PTX3 levels were consistently significantly higher in patients who died than in those who recovered (initial $p = 0.004$; follow-up $P < 0.001$).

Conclusions: The diagnostic and prognostic value of IL-6 was superior to those of PTX3 and PCT for sepsis and septic shock.

- **52.6 pg/mL:** sepsisi kontrol grubundan ayırmada duyarlılık %97, özgüllük %97
- **≈348.9 pg/mL:** septik şoku ayırmada duyarlılık %91.8, özgüllük %63.2.

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)

- Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtı olarak tanımlanan sepsisin patofizyolojik durumunu yansıtan basit ve hesaplanabilir bir hematolojik parametredir.
- Sepsiste yüksek NLR,
- Temelde iki zıt hücresel mekanizmanın sonucudur,
- mutlak nötrofil sayısındaki hızlı artış (nötrofili)
- lenfosit sayısındaki düşüş (lenfopeni).¹

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)

Kullanım	Önerilen yorum
NLR < ~3	Sepsis olasılığına karşı negatif yönde argüman; tek başına dışlama testi değildir.
NLR 3–10	Gri alan ; klinik + diğer belirteçlerle (PCT, CRP, MDW vb.) birlikte yorumlayın.
NLR ≥10	Sepsis/bakteremi lehine güçlü destek , özellikle ED/YBÜ kohortlarında
Çok yüksek NLR (≥~19)	Kötü prognosis riski artışı ile ilişkili.

Avantajları

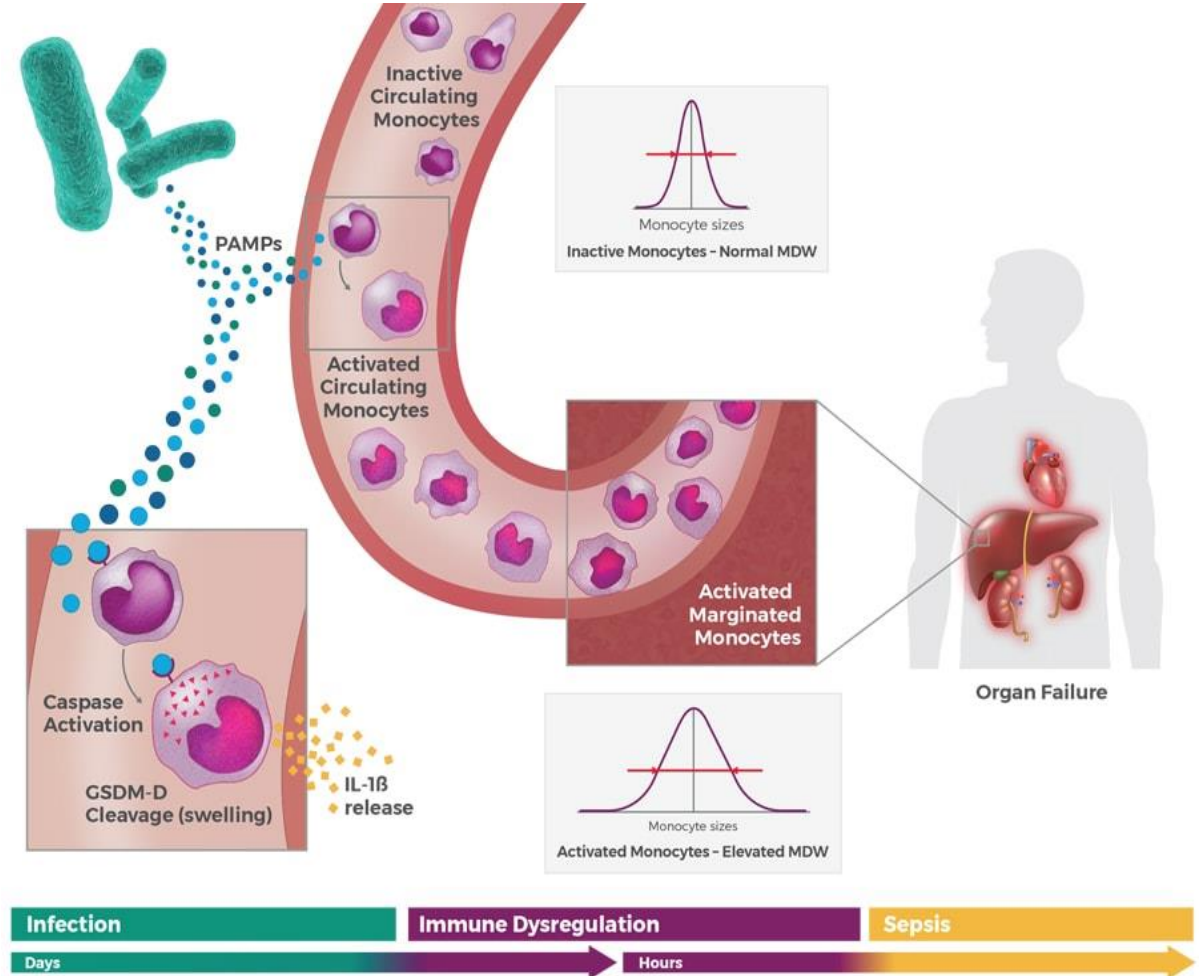
- Tam kan sayımı (CBC) paneli içinde
- Maliyeti yok
- Çok daha hızlı ve yaygın
- Ayrıca, PCT gibi geleneksel belirteçlerin, yenidoğanlar gibi özel hasta gruplarında fizyolojik yükseliş göstermesiyle tanısal kullanımlarının karmaşıklaştığı bilinmektedir.⁸

Dezavantajları

- yüksek heterojenite ve optimal cutoff değerlerinin standardize edilememesidir.¹⁰
- Ayrıca, NLR'nin tekil değerinden ziyade, dinamik değişim oranının (NLRR) izlenmesi
- Prognoz

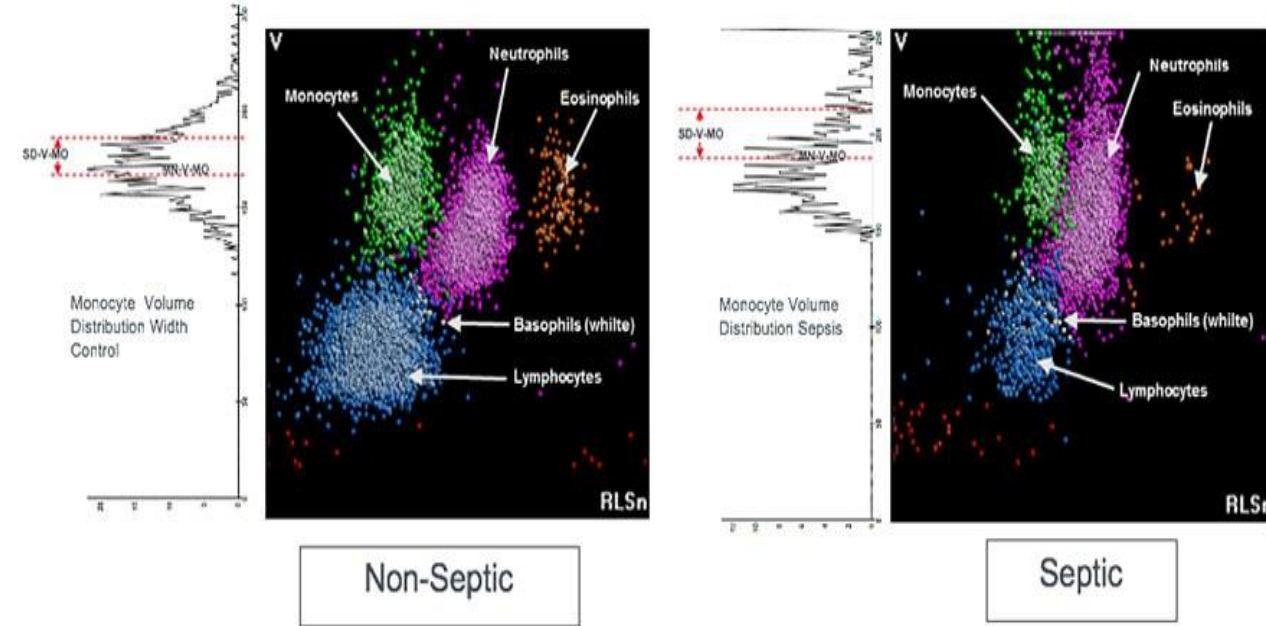
Monosit Dağılım Genişliği (MDW)

- Monosit hacmindeki değişimi ve monosit anizositozunu yansıtan bir biyobelirteçtir.
- Tam kan sayımı (CBC) cihazları
- Sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarda, monositler aktive olur ve morfolojik değişiklikler gösterir.
- Bu değişiklikler MDW değerinde artışa sebep olur.



Sepsiste Monosit Dağılım Genişliği (MDW) Ölçümü ve Korelasyonu

- Monositlerin çaplarında, enfeksiyonun başlangıcını takiben ilk 6 ila 24 saat içinde belirgin bir artış gözlemlenir.
- Hızlı
- Maliyeti düşük
- 2019 FDA onayı
- Erken bir belirteç olarak kullanılması önerilen bir parametre



Sepsiste Monosit Dağılım Genişliği (MDW) Ölçümünde Avantaj ve Dezavantajlar

MDW en önemli avantajı CBC içerisinde kısa zamanda ek kit gerektirmeden çalışılabilmesidir.

PCT ve CRP ye benzer bir sensitivite gösterse de en önemli avantajı PAMP maruziyetinin hemen akabinde artabilmesidir.

Doğru sonuç için monosit düzeyinin de belirli bir oranın altında olmaması gerektiğidir.

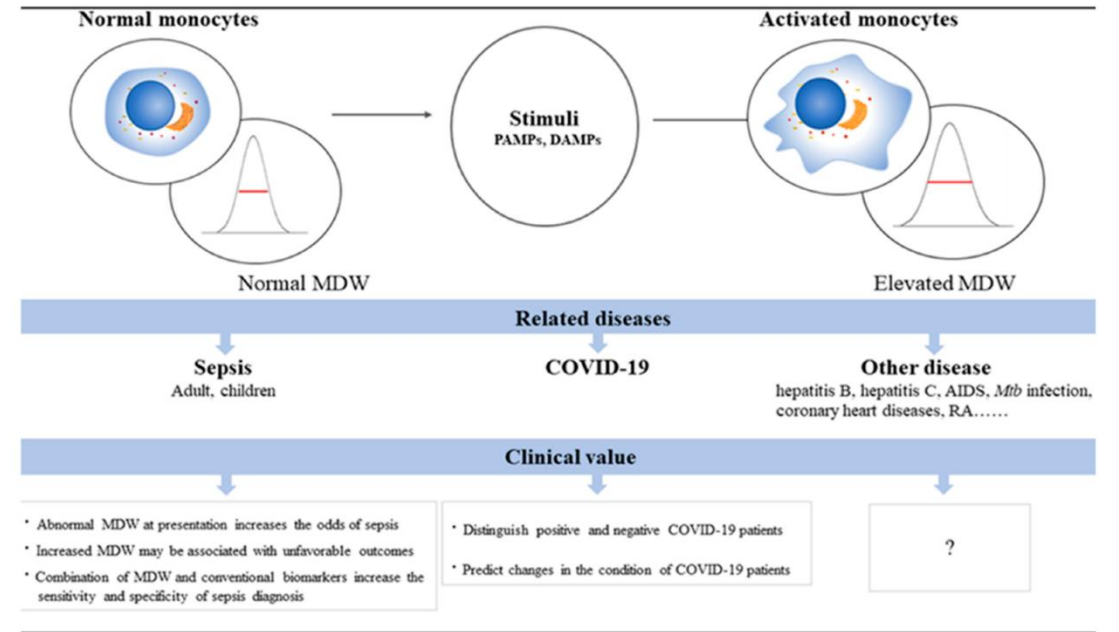
(Monosit sayısının düşük olduğu (örneğin mikrolitre başına 100'den az monosit) numuneler güvenilir bir dağılım ölçümüne izin vermez.

Çalışmalar 2 saat içerisinde numunenin çalışılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Monosit morfolojisi, sadece enfeksiyonun ilerlemesiyle *in vivo* değil, aynı zamanda numunenin eskimesi ve hücresel bozunma nedeniyle *ex vivo* olarak da hızla değişebilir.

Sepsiste Monosit Dağılım Genişliği (MDW)

- **1. Erken Tanı ve Hızlı Tarama**
- Özellikle acil servislerde, sepsis şüphesi olan hastalarda **MDW'nin 20'nin üzerindeki değerleri**, sepsisin erken tanısında oldukça yüksek bir duyarlılık ve özgüllük sunar. Bu, hızlı klinik karar verme sürecini destekler.
- **2. Klinik Durumun Ayırt Edilmesi**
- Araştırmalar, MDW'nin sepsisi, diğer inflamatuvar durumlar (örneğin postoperatif inflamasyon) ve non-enfeksiyöz nedenlerden ayırt etmede yardımcı olduğunu göstermiştir.
- Yapılan bir metaanalizde, MDW'nin tek başına veya diğer parametrelerle (örneğin PCT) kombinasyon halinde, sepsisin şiddetini ve mortalite riskini tahmin etmede etkili olduğu bulunmuştur.
- **3. Prognostik Değer**
- Yüksek MDW değerlerinin, sepsisli hastalarda daha kötü prognoz ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.





Review

The Need for Standardized Guidelines for the Use of Monocyte Distribution Width (MDW) in the Early Diagnosis of Sepsis

Andrea Piccioni ¹ , Fabio Spagnuolo ^{2,*}, Silvia Baroni ^{2,3} , Gabriele Savioli ⁴, Federico Valletta ¹, Maria Chiara Bungaro ¹, Gianluca Tullo ¹, Marcello Candelli ^{1,2} , Antonio Gasbarrini ^{2,5} and Francesco Franceschi ^{1,2}

is strongly correlated with an unfavorable prognosis in COVID-19 [48] (Table 3).

Table 3. Summarization of the different analyzed studies in ICU.

Author	Type	Year	Department	Subjects	Results	Cut-Off
Alsuwaidi et al. [48]	Observational study	2022	ICU	2454	MDW has a prognostic role.	24.7
Kim et al. [49]	Observational study	2022	ICU	87	MDW is a potential early predictor of COVID-19 severity and can be easily assessed through a CBC.	
Agnello et al. [70]	Observational study	2024	ICU	193 Sepsis-3 criteria.	MDW is an optimal diagnostic and prognostic marker for sepsis.	
Liu et al. [71]	Observational study	2023	ICU	252	MDW is an optimal diagnostic marker for sepsis.	
Riva et al. [72]	Observational study	2021	ICU	87	MDW has a prognostic role.	26.4
Agnello et al. [73]	Observational study	2020	ICU	96	MDW is an optimal prognostic marker for sepsis.	21.4
Polilli et al. [75]	Observational study	2021	ICU	211	MDW is an optimal diagnostic marker for sepsis.	23
Baijic et al. [76]	Observational study	2023	ICU	160	MDW has a prognostic role.	
Piva et al. [77]	Observational study	2021	ICU	506	MDW increase is not affected by the aetiology of sepsis.	24.63
Motawea et al. [78]	Meta-Analysis	2023	ICU and ED	1348	The diagnostic accuracy of MDW is higher than that of PCT.	
Huang et al. [79]	Meta-Analysis	2023	ICU and ED	22,459	MDW is an effective diagnostic marker for sepsis.	
Malinovska et al. [80]	Meta-Analysis	2023	ICU and ED	34,124	MDW is an effective diagnostic marker for sepsis.	
Agnello et al. [81]	Meta-Analysis	2022	ICU and ED	9475	MDW represents a reliable biomarker for sepsis screening.	
Meraj et al. [82]	Observational study	2023	ICU	111	MDW represents a reliable biomarker for sepsis screening; MDW has predictive capabilities similar to PCT and CRP.	20.24

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Comparison of the diagnostic accuracy of monocyte distribution width and procalcitonin in sepsis cases in the emergency department: a prospective cohort study

Chih-Huang Li^{1,2}, Chen-June Seak^{1,3}, Chung-Hsien Chaou^{1,3,4}, Tse-Hsuan Su^{1,3}, Shi-Ying Gao¹, Cheng-Yu Chien^{1,3,5} and Chin-Iin Ng^{1,3*}

Table 3 Diagnostic accuracy of MDW and PCT in predicting infection + SIRS and sepsis-3

	AUC	95% C.I	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Infection + SIRS							
MDW	0.753	(0.701–0.804)	19.26	86.4 (80.4–89.5)	54.2 (44.7–61.2)	76.4 (70.1–80.4)	70.0 (58.1–76.5)
Procalcitonin	0.704	(0.650–0.759)	0.10	77.8 (65.9–78.8)	56.3 (49.2–66.0)	75.3 (68.4–80.0)	59.7 (46.3–62.8)
WBC_N + MDW_N	0.784	(0.738–0.829)	–	93.4 (90.0–96.3)	45.8 (36.8–53.3)	74.7 (69.1–79.0)	80.3 (70.6–88.6)
MDW			20.00	80.7 (73.9–84.3)	56.3 (47.4–63.8)	76.0 (69.8–80.3)	63.0 (52.7–69.7)
Procalcitonin			0.50	32.9 (26.7–38.8)	88.0 (81.5–92.9)	82.5 (73.2–89.3)	43.4 (37.5–49.2)
Sepsis-3							
MDW	0.722	(0.652–0.792)	23.41	69.8 (56.4–82.0)	67.5 (63.2–73.2)	25.5 (18.9–33.5)	93.3 (90.0–96.4)
Procalcitonin	0.733	(0.664–0.802)	0.31	67.9 (51.7–78.5)	66.6 (62.8–73.1)	24.5 (17.9–32.8)	92.9 (88.6–95.6)
WBC_N + MDW_N	0.700	(0.631–0.768)	–	86.8 (75.7–94.6)	42.8 (37.6–48.2)	19.5 (14.4–24.6)	95.3 (91.0–98.2)
MDW			20.00	90.5 (79.7–96.9)	37.1 (32.3–42.7)	18.7 (13.9–23.5)	96.1 (91.6–98.8)
Procalcitonin			0.50	49.0 (33.7–60.6)	78.6 (73.8–82.9)	26.8 (17.6–36.0)	90.6 (86.3–93.5)

AUC Area under receiver operating characteristic (ROC) curve, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

MDW'nin yüksek NPV en etkili klinik işlevinin sepsisi erken aşamada elemek olduğunu düşündürmektedir.

Biomarker	Source	Response Time	Diagnostic Accuracy	Clinical Significance	Testing Methods	Strengths	Limitations	Refs.
HMGB1	Immune cells (macrophages, monocytes, and neutrophils)	Increases within 4–8 h after infection	- AUC: 0.58; 95% CI [0.35–0.78] - Sensitivity: 100% - Specificity: 83%	Late mediator of sepsis	- Western blot - ELISA - IHC - qRT-PCR	High sensitivity and specificity in experimental settings	- Less studied in clinical settings - Late response in sepsis progression	[49,50,51,52,53,54,55,56]
PSP	Pancreatic acinar cells	Response time is not well-defined, but it rises rapidly after infection	- AUC: 0.75 - Sensitivity: 77–86% - Specificity: 73–78%	- Early diagnosis of sepsis - Continuous measurement of hospital-acquired sepsis	- ELISA - TR-IFMA - LFA	- Rapid rise after infection - Useful for hospital-acquired sepsis monitoring	- Limited clinical studies - Variable response time	[57,58,59,60,61,62,63]
Presepsin	Macrophages and monocyte cells	Rises within 2 h after infection	- AUC: 0.78~0.88 - Sensitivity: 70–88% - Specificity: 64–81%	- Early diagnosis of bacterial sepsis - Optimize antibiotic treatment decisions	- CLEIA - Automated platforms	- Rapid response - Specific association with Gram-negative sepsis	- Expensive test - Limited availability in some regions	[64,65,66,67]
CD64	Immune cells (especially neutrophils, monocytes/macrophages)	Upregulated within 6–8 h after infection	- AUC: 0.94, 95% CI [0.91–0.96] - Sensitivity: 88%, 95% CI [81–92%] - Specificity: 88%, 95% CI [83–91%]	Early diagnosis of sepsis in ED and ICU	- Flow cytometry - FIA	- High sensitivity and specificity - Widely studied	- Expensive test - Limited use in routine clinical practice	[68,69,70,71,72]
sTREM-1	Myeloid cells	Elevates within 2–4 h after infection	- AUC: 0.72~0.89 - Sensitivity: 80–85%; 95% CI [66–91%] - Specificity: 75–81%; 95% CI [69–86%]	Early diagnosis of sepsis	- ELISA - Western blot - Multiplex immunoassay	- Good sensitivity and specificity - Useful for early diagnosis	- Limited studies on long-term outcomes - Variable levels in different patient populations	[73,74]

Biomarker	Source	Response Time	Diagnostic Accuracy	Clinical Significance	Testing Methods	Strengths	Limitations	Refs.
Novel diagnostic biomarkers								
circRNAs	Various tissues and cells, especially cancer cells and neural cells	Response time varies depending on the particular circRNA	- AUC: 0.78, 95% CI [0.63–0.92] - Sensitivity: 55–59% - Specificity: 90~95%	- Early diagnosis of sepsis - Potential molecular therapeutic targets of sepsis - Higher specificity than CRP and PCT	- qRT-PCR - RNA-seq - Northern Blotting	- High specificity for sepsis - Potential for targeted therapies	- Limited clinical validation - Response time variability	[75,76,77,78,79]
HOTTIP	Embryonic stem cells and various cancer cells	Response time is not well-defined	- AUC: 0.847 for ARDS in sepsis, 95% CI [0.78–0.92] - Sensitivity: 70~80% - Specificity: 60~75%	- Early diagnosis of sepsis with ARDS - Higher AUC than CRP and PCT	- qRT-PCR - RNA-FISH - RNA-seq	- High specificity for ARDS in sepsis - Potential therapeutic target	- Limited clinical studies - Variable response time	[81,82,83]
microRNA-486-5p	Various tissues, particularly in skeletal muscles, lung tissues, and various cancer cells	Response time is not well-defined, but changes within several hours after infection	- AUC: 0.914 (sepsis patients vs. healthy subjects) - AUC: 0.814 (sepsis patients vs. pneumonia patients) - Sensitivity: 72~88% - Specificity: 84~92%	- Early diagnosis of sepsis - Distinguishing sepsis patients from pneumonia patients - Higher specificity than CRP and PCT	- qRT-PCR - NGS - Northern Blotting	- High specificity for sepsis - Differentiates sepsis from other infections	- Limited clinical studies - Variable response time	[84,85,86,87,88,89,90]

Table 3. List of prognostic sepsis biomarkers.

Biomarker	Source	Biological Function	Clinical Applications	Testing Methods	Strengths	Limitations	Refs.
Commonly used prognostic biomarkers							
PTX-3	Various cells (macrophages, dendritic cells)	Acute inflammatory response	• Early elevation in PTX-3 levels predicts organ failure • Decreasing PTX-3 levels over time are associated with an increased risk of mortality	• ELISA • Luminex Assay • Western Blot	• High sensitivity for early organ failure prediction	• Limited specificity in non-septic inflammatory conditions	[47,91,92,93,94,95]
ADM	Vascular smooth muscle and endothelial cells	Vasodilation, reduced endothelial permeability	• Elevated ADM levels are associated with 30-day mortality and can predict organ failure	• CLIA • ELISA • IRMA	• Strong association with mortality and organ failure	• Variable response in different patient populations	[19,96,97,98,99,100]
ESM-1	Endothelial cells	Regulation of angiogenesis and inflammation	• Each 1 ng/mL increase in ESM-1 levels is associated with an 11.1% increase in the risk of mortality • ESM-1 threshold for predicting mortality is 6.28 ng/mL	• ELISA • Western Blot • IHC	• Predictive value for mortality	• Limited clinical studies	[102,103,104,105]
PAI-1	Various cells (endothelial cells, platelets, and adipocytes, etc.)	Inhibition of fibrinolysis	• PAI-1 levels > 83 ng/mL are associated with DIC and MODS • Elevated PAI-1 levels predict mortality within 28 days	• ELISA • Luminex Assay • Chromogenic Assay	• Strong association with DIC and MODS	• Variable response in different patient populations	[106,107,108,109,110]

Table 3. List of prognostic sepsis biomarkers.

Biomarker	Source	Biological Function	Clinical Applications	Testing Methods	Strengths	Limitations	Refs.
Commonly used prognostic biomarkers							
S100B	Glial cells	Reflects blood–brain barrier disruption and brain injury	• S100B levels on day 3 are better predictors of 180-day mortality than levels on day 1 • Patients with sepsis-associated encephalopathy exhibit heightened S100B levels	• ELISA • ECLIA • IRMA	• Strong association with brain injury and mortality	• Limited to central nervous system involvement	[111,112,113,114,115]
NT-proBNP	Cardiac ventricular myocytes	Response to cardiac pressure changes	• Elevated NT-proBNP levels within 24 h of sepsis onset are associated with long-term physical function and muscle strength impairment • Increased NT-proBNP levels upon admission serve as predictors of in-hospital mortality	• ECLIA • ELISA • Point-of-care testing	• High sensitivity for cardiac dysfunction	• Limited specificity in non-cardiac conditions	[116,117,118,119]
lncRNAs CASC2	Various tissues	Regulation of gene expression, cell proliferation, differentiation, apoptosis	• The lncRNA CASC2 levels are lower in sepsis non-survivors and can predict 28-day mortality risk • Lower levels of lncRNA CASC2 are associated with higher APACHE II and SOFA scores.	• qRT-PCR • RNA-FISH • RNA-seq	• Strong association with mortality risk and clinical scores	• Limited clinical validation	[120,121,122]
miRNAs	Various cells	Post-transcriptional regulation of gene expression	• High miR-155 expression indicates a poorer prognosis • Both miR-125a and miR-125b predict sepsis risk and 28-day mortality	• qRT-PCR • NGS • Microarray Analysis	• Strong association with sepsis risk and mortality	• Limited clinical studies and validation	[84,90]
sPD-L1	Immune cells and tumor cells	Immune suppression	• High sPD-L1 levels are associated with high readmission and mortality rates in sepsis patients • sPD-L1 enhances SOFA score’s predictive ability in sepsis patients	• ELISA • Luminex Assay • Western Blot	• Strong association with immune suppression and mortality	• Limited to specific immune responses	[124,125]

Özet

- Sepsis tanı takipte kullanılabilen tek mükemmel bir belirteç yok.
- Çoklu belirteç kullanımları duyarlılık ve özgüllüklerini artırıyor.
- IL6 yenidoğanlarda öne çıkıyor,
- MDW ve NLR de maliyeti olmayan hematolojik belirteçler

How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians



Intensive Care Med (2023) 49:142–153

<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>

Pedro Póvoa^{1,2,3*}, Luís Coelho^{1,3}, Felipe Dal-Pizzol^{4,5}, Ricard Ferrer^{6,7}, Angela Huttner^{8,9}, Andrew Conway Morris^{10,11,12}, Vandack Nobre¹³, Paula Ramirez^{14,15}, Anahita Rouze¹⁶, Jorge Salluh^{17,18}, Mervyn Singer¹⁹, Daniel A. Sweeney²⁰, Antoni Torres^{21,22,23,24}, Grant Waterer²⁵ and Andre C. Kalil²⁶

Table 2 Main host-response biomarkers used in routine practice in critically ill patients

	C-reactive protein	Procalcitonin
Properties	Acute phase protein (pentraxin)	Hormokine
Normal values	0.08 mg/dL (median)	< 1 ng/mL
Maximum peak	> 50 mg/dL (> 1000 × reference value)	> 100 ng/mL (> 10.000 × reference value)
Source	Liver	Virtually all cells and macrophages
Time to increase after insult	4–6 h	3–4 h
Time to peak concentration	36–50 h	Around 24 h
Half-life	19 h	22–35 h
Possible confounders		
Steroids	No effect	frequent false negatives
Immunosuppression	No effect	frequent false negatives
Neutropenia	No effect	frequent false negatives
Renal failure	No effect	↑↑
Renal replacement therapy	No effect	↓↓
Chronic liver failure	↓ (70% of the normal)	No effect
Acute liver failure	No CRP increase	No effect
Secondary infection (2nd hit)	↓ (70% of 1st episode)	↓↓↓ (10% of 1st episode)
Bacterial vs viral infections	Poor	Poor

CRP C-reactive protein, PCT Procalcitonin

RORY STAUNTON'un HİKAYESİ

- Rory Staunton, New York City'de Queens'te büyümüş 12 yaşında bir erkek çocuğuydu.
- 28 Mart 2012 Çarşamba günü beden eğitimi dersinde bir basketbol topuna atladı ve kolunu sıyırdı.
- 29 Mart Perşembe sabahı uyandığında kendini güçsüz ve mide bulantılı hissediyordu. Annesi ateşini ölçtü ve **40 °C** olduğunu görünce ailelerinin çocuk doktorunu aradı; doktor Rory'yi o öğleden sonra muayenehanesinde gördü. Doktor endişeliydi çünkü Rory çocuk doktorunun bekleme salonunda kusmuştu ve ateşi hâlâ çok yüksekti. Çocuk doktoru, annesine onu yakındaki bir tıp merkezinin **acil servisine (ED)** götürmesini önerdi.
- Rory ve ailesi o akşam saat yaklaşık 19.00'da acil servise (ED) geldiler. Muhtemel bir tür viral enfeksiyonu olduğuna kanaat getirildi; antiemetik verildi ve sıvı desteği sağlandı. Laboratuvar incelemeleri için kan alındı ancak sonuçlar rapor edilmeden önce taburcu edildi. Lökosit sayısı yüksekti ve olgunlaşmamış bant (çomak) formlarında artış vardı; ne var ki görünüşe göre bu sonuçlara kimse dikkat etmedi.
- 30 Mart Cuma sabahı Rory'de bir ishal atağı oldu; bu durum, ED hekimi tarafından olası bir gastrointestinal virüsün düzelme sürecinin parçası olarak öngörüldüğü için, ailesini aslında rahatlattı.
- Ancak Rory kötüleşti. Günün ilerleyen saatlerinde vücudunun koyu renkli benekler görüldü. Ailesi çocuk doktorunu aradı; doktor, onu yeniden tıp merkezine getirmelerini ısrarla istedi.
- O akşam yoğun bakıma kabul edildi; iki gün önce spor salonunun zemininde kolunu sıyırdığında bakterilerin vücuda girmesine yanıt olarak neredeyse kesinlikle gelişen ağır sepsis belirti ve bulguları vardı. Görünüşte önemsiz olan bu travmadan dört gün sonra, 1 Nisan Pazar günü kardiyak arrest nedeniyle hayatını kaybetti.
- Rory'nin vakasına ilişkin haberler, ABD'deki birçok hastanede tartışmaları tetikledi ve Rory'nin anne babası sepsis farkındalığını artırmak için Rory Staunton Vakfı'nı kurdu.

- TEŞEKKÜRLER

