T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

INTRA ABDOMİNAL SEPSİS HASTALARINDA ÇÖZÜNÜR İMMUN KONTROL NOKTALARININ ÖNEMİ

Dr. Yavuz Selim Kömek

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2025

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

INTRA ABDOMİNAL SEPSİS HASTALARINDA ÇÖZÜNÜR İMMUN KONTROL NOKTALARININ ÖNEMİ

Dr. Yavuz Selim Kömek

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2025

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEŞEKKÜR

Beş yıllık bu yoğun tempolu, heyecanlı, kimi zaman heyecanlandıran, kimi zaman bıktıran, kimi zaman sevindiren, kimi zaman hüzünlendiren, kimi zaman korkutan, kimi zaman gururlandıran, hayat sergüzeştimin istikametini derin kazıklarla tayin eden, sonraki mesleki tablomun nüvesi mahiyetindeki asistan hekimlik periyodumu gerek hastayı değerlendirme, gerek hastalığı değerlendirme, gerek hasta yakınını değerlendirme, gerek hastane imkanını değerlendirme, gerek kendi becerini değerlendirme, gerekse neyi değerlendireceğini değerlendirme konusunda bakışımı derinleştiren ve keskinleştiren başta eski eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Mert Mahsuni Sevinç, klinik şefimiz Doç. Dr. Ekrem Çakar, eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz hocalarım olmak üzere Doç. Dr. Kenan Büyükaşık hocama Op. Dr. Erol Aydın abime, Doç. Dr. Onur Olgaç Karagülle abime ,ekibimdeki tüm büyüklerime,

Her birimizin istirahat hakkı olmasına rağmen istirahat etmeyi kendine hak görmemiş, radyolojideki daimi destekçimiz Uzm. Dr. Taşkın Rakıcı abime,

Bıkmadan usanmadan saat kaç olursa olsun kardeşlerini kollayan öğreten, gösteren kıdemlilerime, ve beraber huzurlu ve mutlu çalıştığım, nöbetler tuttuğum, ameliyatlar yaptığım asistan arkadaşlarıma,

Tezime 2024/068 nolu proje desteği ile maddi destek veren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne,

Asistanlığımda hayatıma giren, her derdimi çeken, tez yazım sürecimde de sürekli destekçim olan hayat arkadaşım kıymetli eşim Sinem'e

Beni maddi ve manevi olarak yetiştiren, bu günlerime gelmeme vesile olan değerli anne ve babama,

Her zaman arkamda gücünü hissettiğim sevgili ağabeyime,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. SEPSİS 3
2.1.1. Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite 10
2.1.2. Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri 11
2.1.3. Sepsis Klinik 12
2.1.4. Sepsis Tanı 13
2.1.5. Sepsis Tedavi 15
2.2. İNTRA-ABDOMİNAL SEPSİS 17
2.2.1. İntra-Abdominal Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite 18
2.2.2. İntra-Abdominal Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri 18
2.2.3. İntra-Abdominal Sepsis Klinik 20
2.2.4. İntra-Abdominal Sepsis Tanı 20
2.2.5. İntra-Abdominal Sepsis Tedavi 22
2.3. İMMÜN SİSTEM 22
2.3.1. Doğal Bağışıklık ve Edinsel bağışıklık 23
2.3.2. T Lenfosit Düzenlenmesi 27
2.3.3. Kanser ve İmmün Sistem 28
2.3.4. İmmünoterapi 29
2.3.4.1. Kanser aşıları: 29
2.3.4.2. Adaptif İmmünoterapi: 30
2.3.4.3. İmmün kontrol noktaları: 30
2.3.4.4. İmmün kontrol noktası inhibitörleri: 31
2.3.5. Çözünür İmmün Kontrol Noktaları 33
2.3.5.1. Terapötik uygulamalar 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 38

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3.2. ÇÖZÜNÜR İMMÜN KONTROL NOKTASI PROTEİNLERİNİN ÖLÇÜMÜ 38
3.3. ETİK KURUL ONAYI 39
3.4. İSTATİKTİKSEL ANALİZ.....39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 62
7.KAYNAKLAR.....63

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları (2) 4

Tablo 2. 2. Sepsis-2 tanı kriterleri (3) 5

Tablo 2. 3. SOFA skorlaması (5) 7

Tablo 2. 4. qSOFA skorlaması (4,5) 8

Tablo 2. 5. Çeşitli çözünür immün kontrol noktaları(133,134) 34

Tablo 4. 1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri 40

Tablo 4. 2. Hastaların gruplara göre çözünür immün kontrol noktası değerleri 43

Tablo 4. 3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri 44

Tablo 4. 4. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri 46

Tablo 4. 5. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri 48

Tablo 4. 6. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri.....49

Tablo 4. 7. Grup 1 hastalarında ex olma durumlarına göre sensivite, spesifite ve cut-off değerleri.....51

Tablo 4. 8. Tüm gruplar için qSOFA skorlarına göre korelasyon değerleri 51

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil2.1. Sepsis-3 algoritması (9) 9

Şekil2.2. T hücresi reseptörü(TCR), PD-1 ve CTLA-4 aracılığıyla T hücre düzenlenmesi. 28

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

SİMGELER VE KISALTMALAR

aPTT Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ACCP Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (American College of Chest Physicians)

ACA IgG Anti Kardiyolipin G Tipi Antikor

ALP Alkalen Fosfotaz

BTLA B ve T Lenfosit Atenüatörü

CRP C-reaktif Protein

CTLA-4 Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4

DYB Dış Yan Bağ

EMG Elektromiyografi

Hgb Hemoglobin

IL-1 İnterlökin-1

IL-6 İnterlökin-6

INR Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio)

LAG-3 Lenfosit Aktivasyon Geni-3

OAB Ortalama Arteriyel Basınç

PCT Prokalsitonin

PD-1 Programlanmış Hücre Ölümü-1

PD-L1 Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1

PLT Platelet (Trombosit)

qSOFA Hızlı SOFA Skoru (quick Sequential Organ Failure Assessment)

s4-1BB Çözünür 4-1BB

sB7.2 Çözünür B7.2

sCD25 Çözünür CD25

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

SCCM Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine)

ScvO2 Santral Venöz Oksijen Satürasyonu

SIRS Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SOFA Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment)

sCTLA-4 Çözünür CTLA-4

sGalectin-9 Çözünür Galectin-9

sLAG-3 Çözünür LAG-3

sPD-1 Çözünür PD-1

sPD-L1 Çözünür PD-L1

SPSS Statistical Package for Social Sciences

SS Standart Sapma

SSC Sepsiste Sağkalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign)

sTGF-β1 Çözünür TGF-β1

sTIM-3 Çözünür T Hücre İmmünoglobulin ve Mucin-3

TIM-3 T Hücre İmmünoglobulin ve Mucin-3

TNF-α Tümör Nekroz Faktörü-alfa

WBC White Blood Cell (Lökosit)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Amaç: İntraabdominal sepsis hastalarında çözünür immün kontrol noktalarının tanı ve tedavideki değerlerini tespit etmek

Gereç ve Yöntem: Çalışma Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde yürütülmüştür. İntraabdominal sepsis tanısı alan hastalardan, sepsiste olmayıp intraabdominal enfeksiyonu bulunan hastalardan preoperatif dönemde kan örnekleri toplanmıştır. Sağlıklı gönüllülerden de kan örnekleri alınmıştır. Hastalar, qSOFA skoru ≥2 (Grup 1) veya <2 (Grup 2) olarak sınıflandırılmış; sağlıklı gönüllüler Grup 3 olarak belirlenmiştir. Toplam 75 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çözünür immün kontrol noktaları (sCD25, sPD-1, Galectin-9 vb.) flow sitometri yöntemiyle ölçülmüş; hastaların biyokimyasal parametreleriyle beraber elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS ve MedCalc yazılımları ile yapılmıştır. Gruplar arası parametre farklılıkları, mortalite ilişkisi, ROC analizleri ve qSOFA skor korelasyonları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 75 hasta dahil edilmiştir. Gruplar arasında qSOFA skoru, nötrofil yüzdesi, CRP, prokalsitonin, monosit, albümin ve hemoglobin gibi birçok klinik ve laboratuvar parametrede anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). sCD25, s4-1BB, sPD-L1, sTim-3 ve sGalectin-9 düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Ex olan ve olmayan hastalar arasında en belirgin fark sCD25, sGalectin-9 düzeylerinde izlenmiştir. ROC analizine göre sGalectin-9 ve sCD25 yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. qSOFA skoru ile CRP, prokalsitonin, sTim-3, sGalectin-9 gibi parametreler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda sCD25, sPD-L1, sTIM-3 ve sGalectin-9 düzeylerinin intraabdominal sepsisli hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu, bu biyobelirteçlerin enfeksiyon şiddeti ve mortalite ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. sGalectin-9'un özgün yüksek duyarlılık ve özgüllüğü, tanısal potansiyeline işaret etmektedir. Buna karşılık sPD-1, sCTLA-4, sLAG-3, sTGF-β1 ve sB7.2 düzeyleri anlamlı fark göstermemiştir. Bu veriler, bazı çözünür immün kontrol noktalarının intraabdominal sepsiste belirteç olarak kullanılabileceğini, ancak daha geniş hasta serileriyle desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, intraabdominal sepsis, çözünür immün kontrol noktası, biyobelirteç, sTGF-β, sCTLA-4, Galectin-9, sPD-1, sPD-L1, sB7.2, sCD25, sLAG3, sTim3, s4-1BB

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to determine the diagnostic and therapeutic value of soluble immune checkpoint molecules in patients with intra-abdominal sepsis. In particular, we evaluated markers such as sCD25, sPD-1, Galectin-9, and others for their potential roles in diagnosis and prognosis.

Materials and Methods: The study was conducted between December 2023 and December 2024 in the General Surgery Clinic of University of Health Sciences Istanbul Training and Research Hospital. Preoperative blood samples were collected from patients diagnosed with intra-abdominal sepsis, as well as from patients with intra-abdominal infection without sepsis. Blood samples were also obtained from healthy volunteers. Patients were classified according to their qSOFA scores as Group 1 (qSOFA ≥2) and Group 2 (qSOFA <2), while healthy volunteers were included as Group 3. A total of 75 individuals were enrolled in the study. Soluble immune checkpoint molecules (sCD25, sPD-1, Galectin-9, etc.) were measured using flow cytometry. The data obtained, together with patients' biochemical parameters, were statistically analyzed using SPSS and MedCalc software. Intergroup parameter differences, associations with mortality, ROC analyses, and correlations with qSOFA scores were evaluated.

Results: Seventy-five patients were included in the study. Significant differences between the groups were found for many clinical and laboratory parameters, including qSOFA score, neutrophil percentage, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, monocyte count, albumin, and hemoglobin ($p<0.05$). Levels of sCD25, s4-1BB, sPD-L1, sTIM-3, and sGalectin-9 also differed significantly between the groups. Among patients who died and those who survived, the most notable differences were observed in sCD25 and sGalectin-9 levels. According to ROC analysis, sGalectin-9 and sCD25 demonstrated high sensitivity and specificity. Positive correlations were detected between qSOFA score and parameters such as CRP, procalcitonin, sTIM-3, and sGalectin-9.

Conclusion: Our study found that levels of sCD25, sPD-L1, sTIM-3, and sGalectin-9 were significantly elevated in patients with intra-abdominal sepsis, suggesting that these biomarkers may be associated with infection severity and mortality. The remarkably high sensitivity and specificity of sGalectin-9 indicate its diagnostic potential. In contrast, levels of sPD-1, sCTLA-4, sLAG-3, sTGF-β1, and sB7.2 did not differ significantly. These

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

findings suggest that some soluble immune checkpoint molecules could serve as biomarkers in intra-abdominal sepsis, but larger patient cohorts are required to validate these results.

Key Words: Sepsis, Intra-abdominal Sepsis, Soluble Immune Checkpoint, Biomarker, sTGF-β, sCTLA-4, Galectin-9, sPD-1, sPD-L1, sB7.2, sCD25, sLAG-3, sTIM-3, s4-1BB

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, Sepsis-3 konsensusuna göre enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtının yol açtığı, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır(1). Enfeksiyon odağı karın içi organlar olduğunda gelişen intraabdominal sepsis, genellikle karın zarının bakteriyel peritonitine verilen sistemik inflamatuvar yanıtla karakterizedir(2). Abdominal kaynaklı sepsis vakaları yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir; hatta yoğun bakım ünitelerinde sepsis nedeniyle gerçekleşen ölümlerin pnömoniden sonra ikinci en sık sebebinin abdominal sepsis olduğu bildirilmektedir(2). Nitekim cerrahi yoğun bakımlarda sepsis gelişen hastaların yaklaşık %66'sında enfeksiyon kaynağı intraabdominaldir(1). Abdominal sepsisin mortalitesi olgunun ciddiyetine göre geniş bir aralıkta olup, literatürde %7.6 ile %36 arasında bildirilmiştir. Özellikle septik şok tablosunda mortalitenin %40'lara kadar yükseldiği gösterilmiştir(1).

İntraabdominal sepsisin patofizyolojisinde, peritoneal boşluğa geçen gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin yüzey yapıları (örn. lipopolisakkarit, peptidoglikan) ve anaerob mikroorganizma toksinleri güçlü bir sitokin yanıtını tetikler. Makrofaj ve nötrofillerin uyarılmasıyla tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ile interlökin-1 ve 6 (IL-1, IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu mediyatörler prostaglandinler, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör gibi toksik ara ürünlerin üretimine yol açarak endotel hücrelerinde hasara ve kapiller kaçak artışına sebep olur. Endotel ve nötrofiller üzerinde adezyon molekülleri indüklenir; nötrofillerden salınan enzimler endotelyal hasarı daha da derinleştirir. Nötrofillerin saldığı nitrik oksit güçlü bir vazodilatör olup hipotansiyon ve septik şoka yol açar. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler, doğal antikoagülan ve anti-inflamatuvar molekülleri (örn. protein C, antitrombin) baskılayarak koagülasyon ve inflamasyon dengesini bozar. Sonuçta septik organ hasarı ilerleyerek çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Klinik olarak intraabdominal sepsis, sıklıkla peritonit bulgularıyla seyreden ve acil cerrahi girişim gerektirebilen ciddi bir tablodur. Erken tanı konulup hızla kaynak kontrolü, uygun antibiyotik ve yoğun bakım desteği sağlanmadığında prognoz hızla kötüleşir. Erken dönem cerrahi ve tıbbi tedavi, mortalitenin azaltılması için elzemdir; ancak erken dönemde sepsisi teşhis etmek her zaman kolay değildir. Hangi enfeksiyonlu hastaların sepsise ilerleyeceğini öngörmek güç

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

olabildiğinden, hastalığın ilk değerlendirmesinde tanıyı netleştirecek parametrelere ihtiyaç duyulur(2).

Bu bağlamda, sepsiste erken tanı ve risk belirlemesine yardımcı olabilecek biyobelirteçler büyük önem kazanmıştır. Günümüzde intraabdominal enfeksiyonların tespit ve takibinde lökosit sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi inflamatuvar belirteçler en sık kullanılmaktadır. Ancak CRP ve PCT her ne kadar değerli olsa da "ideal" bir sepsis belirteci halen bulunmamıştır. Intraabdominal sepsis, karmaşık patofizyolojisi ve çok etkenli yapısı nedeniyle halen çok yüksek mortaliteye sahip bir sendromdur; bu alanda daha güvenilir tanı ve prognostik göstergelerin saptanmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır(1,3). Son yıllarda, özellikle sepsisin immünolojik yanıtına dair artan bilgi birikimi, immün kontrol noktası adı verilen bazı yüzey reseptörlerinin sepsisteki rolünü gündeme getirmiştir. Sepsiste erken hiper-inflamatuvar fazı takiben gelişen immünoparalizi durumunda, T hücre yanıtını baskılayan inhibitör reseptörlerin (ör. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörü ve ligandı PD-L1, Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4), B ve T lenfosit atenüatörü (BTLA), T hücre immünoglobulin ve mukin-3 (TIM-3), Lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3) vb.) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Özellikle PD-1 molekülü; aktif T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, B hücreleri ve monosit-makrofajlar üzerinde indüklenerek adaptif ve doğal bağışıklık tepkilerini baskılamaktadır(3). İmmün kontrol noktası reseptörlerinin kandaki çözünür formları da tanımlanmıştır ve bu moleküllerin seviyeleri hastanın immün yanıt durumunu yansıtabilecek potansiyel birer biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir(4). Nitekim son yıllarda gerçekleştirilen çeşitli klinik çalışmalar, sepsis hastalarında bu çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin tanısal ve prognostik değerini incelemiştir.

İntraabdominal sepsis hastalarında çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin düzeylerini belirlemek ve bunların tanı ile prognoz açısından taşıdığı olası değeri ortaya koymak bu tez çalışmasının amacını oluşturmaktadır. Literatürdeki bahsedilen boşluğu doldurmak üzere planlanan bu çalışma ile, abdominal sepsisli kritik hastalarda immün yanıtın daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanacak ve yeni biyobelirteçlerin sepsis tanı ve risk stratifikasyonundaki yerine dair özgün veriler literatüre kazandırılacaktır. Bu sayede intraabdominal sepsiste hastalık seyrini öngörebilecek ve erken dönemde müdahaleye imkan tanıyabilecek göstergelerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

Sepsis, ilk kez Hippocrates tarafından "vücutta meydana gelen tehlikeli biyolojik çürüme" olarak tanımlanmıştır. Yunanca "bozulma" anlamına gelen "sepo" kelimesinden türemiştir (5). İbn-i Sina (980-1037) ise sepsisi, "ateşle birlikte görülen kan zehirlenmesi" olarak tanımlamıştır. Antik dönemden itibaren birçok bilim insanı sepsisi açıklamaya çalışmış ve 20. yüzyılda enfeksiyon, sepsisin ana nedeni olarak kabul edilmiştir (5,6).

Günümüzde, sepsis terminolojisindeki karmaşa devam etmektedir. 1991-1992 yıllarında Yoğun Bakım Dernekleri [Society of Critical Care Medicine (SCCM)] ve Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği [American College of Chest Physicians (ACCP)] bir araya gelerek, sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde standartları belirlemek amacıyla bir uzlaşma toplantısı düzenlemiştir. Bu toplantıda sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi kavramlar tanımlanmıştır (6).

Sepsis, "enfeksiyona karşı konağın gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt" olarak tanımlanmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ise vücut ısısı, kalp atım hızı, solunum hızı ve lökosit sayısını içeren kriterlerden en az ikisinin karşılanması durumunda tanımlanmaktadır. Hipotansiyon, hipoperfüzyon ve akut organ işlev bozukluğunun eşlik ettiği durum ise şiddetli sepsis olarak ifade edilmiştir.

Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının devam ettiği, organ disfonksiyonu ile karakterize klinik bir tablo olarak tanımlanmış ve bu durumun sepsisten daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Çoklu organ yetmezliği, birden fazla organda akut veya subakut işlev bozukluğunun gelişmesiyle tanımlanmakta ve sepsisin en ciddi komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (Tablo 2.1.)(6)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 2. 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları (6)
Enfeksiyon: Konakta inflamatuar yanıt gerektirmeksizin, steril dokularda mikroorganizmaların varlığıdır. Semptomatik, asemptomatik ya da subklinik olabilir.
Bakteriyemi: Dolaşımda canlı bakterilerin bulunması durumudur ve kan kültürü pozitifliği ile tanı konur.
Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS): Aşağıdaki kriterlerden iki ya da daha fazlasının bulunması durumunda SIRS tanısı konur: • Vücut ısısının >38 °C veya <36 °C olması • Kalp atım hızının >90 atım/dk olması • Solunum hızının >20/dk ya da PaCO2'nin <32 mmHg olması • Lökosit sayısının >12.000/mm³ veya <4.000/mm³ olması ya da periferik yaymada %10'dan fazla band formunun bulunması.
Sepsis: Enfeksiyonun varlığı ile birlikte SIRS kriterlerinden iki ya da daha fazlasının görülmesi durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsise eşlik eden hipotansiyon, hipoperfüzyon ya da organ fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hipoperfüzyon durumunda oligüri, laktik asidoz ya da mental durumda değişiklikler gözlenebilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması ya da başka bir sebep olmadan sistolik kan basıncındaki düşüşün 40 mmHg'dan fazla olması durumudur.
Septik Şok: Yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (örneğin oligüri, laktik asidoz, mental değişiklikler) varlığı ile karakterize klinik bir tablodur.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2001 yılında düzenlenen Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı, organ hasarını değerlendirmek için eşik değerler belirleyerek Sepsis-2 tanımını oluşturmuştur. Bu konferansta, sepsis tanı kriterleri genişletilmiş ve beş ana başlık altında toplanmıştır. Klinik değerlendirmede rehberlik sunan bu başlıklar, enfekte bir hastanın "septik duruma" ilerlediğini tespit edebilmek için gerekli laboratuvar ve fizik muayene bulgularını içermektedir (7). Bu kriterler, klinisyenlerin tanı ve tedavi süreçlerini daha sistematik bir şekilde yönetmesine olanak sağlamaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2. Sepsis-2 tanı kriterleri (7)
Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona ek olarak aşağıdaki kriterlerden birkaçı değerlendirilmektedir:
Genel Değişkenler • Ateş: >38,3 °C • Hipotermi: <36 °C • Nabız: >90 atım/dk veya yaşa göre normalden >2 standart sapma yükseklik • Takipne: >30/dk • Bilinç Durumu Değişikliği • Ciddi Ödem veya Pozitif Sıvı Dengesi: 24 saatte >20 ml/kg • Hiperglisemi: Diyabet yokluğunda, plazma glukoz >110 mg/dL veya >7.7 mmol/L
İnflamatuar Değişkenler • Lökositoz: >12,000/µl • Lökopeni: <4,000/µl • Normal Lökosit Sayısı: Ancak >%10 immatür form • Plazma C-Reaktif Protein: Normalden >2 standart sapma yükseklik • Plazma Prokalsitonin: Normalden >2 standart sapma yükseklik
Hemodinamik Değişkenler • Arteriyel Hipotansiyon: • Sistolik kan basıncı <90 mmHg • Ortalama arteriyel basınç (OAB) <70 mmHg • Yaşa göre normalden >40 mmHg düşüş veya <2 standart sapma düşük • Santral Venöz Oksijen Satürasyonu (ScvO2): >%70 • Kardiyak İndeks: >3,5 l/dk/m²
Organ Yetmezliği Değişkenleri • Arteriyel Hipoksemi: PaO2/FiO2 <300 • Akut Oligüri: İdrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat veya en az 2 saat boyunca >45 mmol/l • Kreatinin Artışı: ≥0,5 mg/dL

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

• Koagülasyon Anormalliği: INR >1,5 veya aPTT >60 sn • İleus: Barsak sesi yokluğu • Trombositopeni: <100,000/µl • Hiperbilirübinemi: Total bilirübin >4 mg/dl veya >70 mmol/L
Doku Perfüzyon Değişkenleri • Hiperlaktatemi: >3 mmol/l • Azalmış Kapiller Dolum veya Beneklenme

OAB: Ortalama arteriyel basıncı **ScvO2:** Santral venöz oksijen satürasyonu **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran **aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Sepsis tanımlarının klinik uygulamada yetersiz kalması nedeniyle, farkındalığı artırmak, tedavi stratejilerini geliştirmek ve mortaliteyi azaltmak amacıyla "Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC- *Surviving Sepsis Campaign)*" kılavuzları yayımlanmıştır. İlk kılavuz 2004'te hazırlanmış, ardından 2008, 2012, 2016 ve en son 2021'de güncellenmiştir (7–10).

2016 yılında yayımlanan Sepsis-3 görüş birliğine göre, sepsis "enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu" olarak yeniden tanımlanmıştır. Bu revizyonda, SIRS sepsis tanımından çıkarılmıştır. Organ fonksiyon bozukluğu, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA, *Sepsis-Related [Sequential] Organ Failure Assessment*) skorunda iki veya daha fazla puanlık akut değişimle tanımlanmış, ancak bu skorlama tek başına tanı koydurucu olarak değerlendirilmemiştir (Tablo 2.3.). Ayrıca, SOFA skoru %10'dan fazla hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (8,9).

Sepsis-3 kapsamında, septik şok, sepsisten daha yüksek mortalite riski taşıyan bir alt grup olarak tanımlanmıştır. Septik şoklu hastalar; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg veya üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi olan ve serum laktat düzeyi 2 mmol/L'den (>18 mg/dL) yüksek olan kişiler olarak belirtilmiştir. Bu durum, %40'tan fazla hastane içi mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, "ciddi sepsis" tanımı bu revizyonda tamamen terk edilmiştir (9).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 2. 3. SOFA skorlaması (9)				
	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
Solunum				
PaO2/FiO2	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve dobutamin**	Dopamin>5 ya da adrenalin≤0.1 ya da noradrenalin≤0.1**	Dopamin≥15 ya da adrenalin>0.1 ya da noradrenalin>0.1**
Karaciğer				
Bilirübin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon				
Trombosit $10^3/mm^3$	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi≤500 mL/gün	>5 Debi≤200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	<6

**Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.*

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

*** En az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı.*
MV: Mekanik ventilasyon, OAB:Ortalama Arter Basıncı, GKS:Glasgow koma skoru

2016 yılında yayımlanan uzlaşım raporunda, kan testlerine gerek olmaksızın, yatak başında hızlı değerlendirme imkanı sunan ve sepsisin erken tespitini kolaylaştırmayı hedefleyen qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) tanıtılmıştır (Tablo 2.4.). Bu yeni yaklaşım, tanı sürecinde önemli bir değişikliği temsil etmiş ve sepsisle ilişkili organ disfonksiyonunun tanımlanmasının doğruluğunu ve hızını artırarak hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamıştır (8,9).

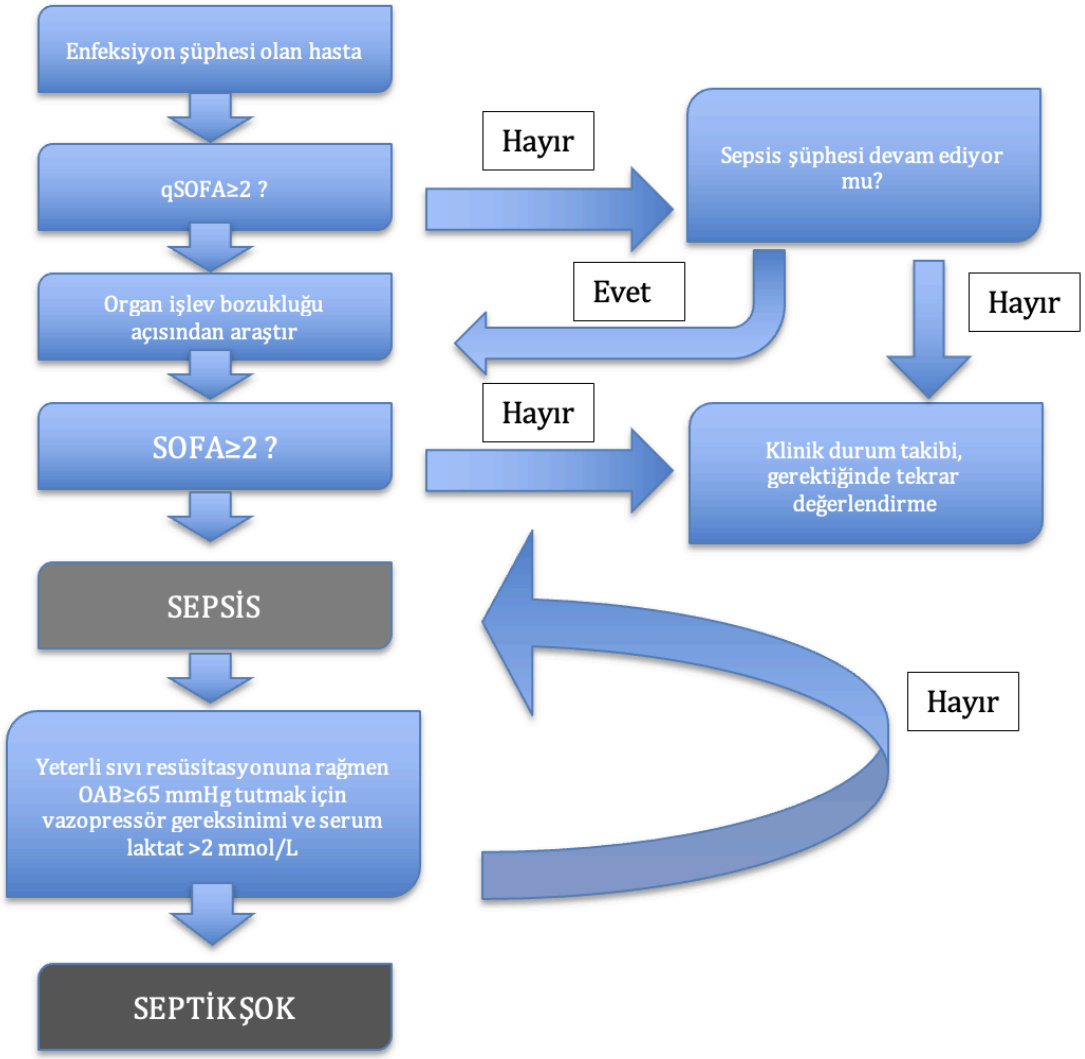
Şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon bulunan bir hastada qSOFA skorunun ≥2 olması durumunda sepsis gelişiminde yüksek risk göstergesi olarak değerlendirilir. Bu tür bir durumda, olumsuz sonuçları önlemek için hastanın yakın izlenmesi önerilmektedir (8,9). Bu yöntem, klinik pratiğe entegre edilerek hızlı ve etkili bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2. 4. qSOFA skorlaması (8,9)	
Solunum Sayısı ≥ 22/dakika	1 Puan
GKS ≤ 13	1 Puan
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	1 Puan

Sepsis-3 kriterlerine göre, ne qSOFA ne de SOFA, sepsis için bağımsız bir tanı aracı olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bununla birlikte, qSOFA veya SOFA skorlarından herhangi birinin ≥2 kriterinin karşılanmamış olması, enfeksiyonun araştırılmasını engellememeli, tedavinin ertelenmesine veya gerekli bakımın gecikmesine neden olmamalıdır (Şekil 2.1.) (9).

Bu yaklaşım, klinik değerlendirmede skorlama sistemlerinin yalnızca bir rehber olarak kullanılmasını ve hasta yönetiminin bireysel klinik durumlarla uyumlu şekilde yapılmasını vurgulamaktadır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



Şekil 2.1. Sepsis-3 algoritması (9)

2021 Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzlarına göre, sepsis veya septik şok için tek başına bir tarama aracı olarak qSOFA kullanımı önerilmemektedir. Bu kılavuzlarda, qSOFA'nın, SIRS, NEWS (National Early Warning Score) ve MEWS (Modified Early Warning Score) gibi diğer tarama araçlarıyla karşılaştırıldığında daha sınırlı bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Bununla birlikte, SIRS kriterlerinin, enfeksiyonun tanımlanmasında halen yararlı bir araç olmaya devam ettiği vurgulanmaktadır. Çalışmalar, enfeksiyonun neden olduğu organ fonksiyon bozukluğunun erken teşhisinde, qSOFA'nın SIRS kriterlerine kıyasla daha spesifik, ancak daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Kılavuzlarda, pozitif bir qSOFA sonucunun, klinisyenleri sepsis olasılığı konusunda uyarması gerektiği belirtilmiş; ancak qSOFA'nın tek başına tarama aracı olarak kullanılmasının uygun olmadığı ifade edilmiştir (10,11). Bu bulgular, enfeksiyon ve sepsis şüphesinin yönetiminde birden fazla aracı bir arada değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır.

2.1.1. Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite

Sepsis, her cinsiyette ve yaş grubunda görülebilen küresel bir sağlık problemi olup, engellenebilir ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (12). 2017 yılında yapılan bir meta-analize göre, küresel sepsis vaka sayısı 48,9 milyon olarak bildirilmektedir. Bu vakaların 11 milyonu ölümle sonuçlanmış ve 2017 yılındaki toplam ölümlerin %19,7'sini oluşturduğu belirtilmiştir. Söz konusu meta-analizde sepsisin kadınlarda görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (13).

Türkiye'de sepsis yaygınlığı ve ölüm oranları üzerine, 2018 yılında Baykara ve arkadaşları tarafından çok merkezli bir prevalans çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya, 94 merkezdeki 132 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) bulunan 1499 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, Sepsis-1 kriterlerine göre SIRS, şiddetli sepsis ve septik şok olarak sınıflandırılmış; septik şoklu hastalar ayrıca Sepsis-3 kriterlerine göre de değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, 237 hastada (%15,8) SIRS bulgusu olmadan enfeksiyon, 163 hastada (%10,8) SIRS kriterlerini karşılayan enfeksiyon, 260 hastada (%17,3) ciddi sepsis ve 203 hastada (%13,5) septik şok saptanmıştır.

Septik şoklu hastalarda mortalite oranı %70,4 ile en yüksek orana sahipken, bunu %55,7 ile ağır sepsisli hastalar, %31,2 ile enfeksiyon ve SIRS kriterlerini sağlayan hastalar, %24,8 ile yalnızca enfeksiyon saptanan hastalar takip etmiştir. Sepsis-3 kriterlerine göre 104 hasta (%6,9) septik şok tanısı almış ve bu grupta mortalite oranı %75,9 olarak belirlenmiştir. Türkiye'de sepsis nedenli yüksek mortalite oranları; yüksek antibiyotik direnci ve yoğun bakım ünitelerindeki imkan farklılıkları ile açıklanmıştır (14).

Sepsis insidansındaki artışın aksine, etkin tedavi yaklaşımları ve destekleyici bakım yöntemlerinin uygulanmasıyla mortalite oranlarında azalma gözlenmektedir (15)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.1.2. Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Sepsis ve septik şok; çeşitli mikroorganizmalara bağlı toplum kökenli veya hastane kökenli enfeksiyonlar sonucunda oluşabilmektedir.

Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* sıkça izole edilen patojenlerdir. Gram-negatif bakteriler arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* öne çıkmaktadır. Mantar enfeksiyonları, uzun kemoterapi veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda *Candida* türleriyle ilişkilidir (11). Bazı sepsis vakalarında tanımlanabilir bir organizma saptanamaz ve bu durum "kültür negatif sepsis" olarak adlandırılır.Bu durumda klinik bulgular ve laboratuvar testleri tanıyı desteklerken, spesifik bir patojen belirlenemez (15). Sepsis hastalarının üçte birinde tüm kültürlerin negatif olduğu rapor edilmiştir (16).

Fungal sepsis, son yıllarda artış göstermekle birlikte bakteriyel sepsise göre daha seyrek görülür. Yoğun bakımda tedavi gören immünsüprese hastalarda ve intravenöz madde kullanan bireylerde insidans yükselmektedir (17). Yenidoğan ve yanık ünitelerinde fungal enfeksiyon oranları yüksektir. Risk faktörleri arasında santral venöz kateterler, total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotikler, hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, abdominal cerrahiler, GİS perforasyonları, anostomoz kaçakları ve pankreatit bulunmaktadır (18,19).

Sepsise neden olabilen virüsler arasında *influenza A ve B*, RSV (*solunumsal sinsityal virüs*), koronavirüs, insan metapnömovirüs, parainfluenza virüsü, adenovirüstip 1 ve 3, enterovirüs ve rinovirüs yer alır (20).

Duyarlı bireylerde herhangi bir enfeksiyon, sepsisin gelişmesine neden olabilir. Sepsis ve septik şok için temel risk faktörleri arasında ileri yaş (≥65), erkek cinsiyet, genetik yatkınlık, diyabet, obezite, immünsüpresyon, yoğun bakım yatışı ve önceki hastane yatışları bulunmaktadır. Ayrıca, bakteriyemi, toplum kaynaklı pnömoni, son 90 gün içinde antibiyoterapi öyküsü, majör travma ve yanıklar da risk faktörleri arasında yer alır (21,22). Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin de sepsis riski genellikle daha yüksek bulunmuştur (23).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.1.3. Sepsis Klinik

Sepsisin klinik belirtileri, enfeksiyonun başlangıç bölgesi, etken organizmanın özellikleri, akut organ fonksiyon bozukluğunun türü, hastanın mevcut sağlık durumu ve tedaviye başlanma süresine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Hem enfeksiyon hem de organ disfonksiyonu tablosu bazı durumlarda belirsiz bir seyir izleyebilmektedir (16).

Şüpheli veya tanısı doğrulanmış sepsis olgularında genellikle ateş, taşikardi, lökositoz ve hipotansiyon klinik tabloyu oluşturan başlıca bulgular arasında yer almaktadır (11,24). Ateş, sepsiste sık gözlenen bir semptom olmasına rağmen, ateşin yokluğu sepsis tanısını dışlamaz. Özellikle yaşlı bireyler, immünsüprese hastalar ve kronik alkol kullanımı olan kişilerde hipotermi veya normotermi gözlenme olasılığı daha yüksektir (25).

Sepsisin semptom ve bulguları spesifik olmamakla birlikte, en sık etkilenen sistemlerin başında solunum sistemi yer almaktadır. Solunum hızında artış ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı, sepsiste erken dönemde gözlenen bulgular arasındadır (24). Kardiyovasküler sistemdeki etkilenme genellikle vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ve miyokard fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Kardiyak depresyon, iskemik nedenlerden ziyade inflamatuar moleküllerin salınımı sonucunda gelişmektedir (26).

Hipovolemiye bağlı hipoperfüzyon, hipoksi, hipotansiyon ve nefrotoksik ajanların kullanımı, akut tübüler nekrozun (ATN) temel nedenleri arasında yer almakta olup, bu durum sepsis kaynaklı akut böbrek hasarının (ABH) temel mekanizması olarak kabul edilmektedir. Sepsis ilişkili ABH sepsis başlangıcından sonraki 7 gün içinde ortaya çıkan böbrek hasarı olarak tanımlanır (27).

Sepsiste sık görülen santral sinir sistemi bulguları arasında bilinç değişikliği ve ensefalopati öne çıkmaktadır. Bu bulguların temel patogenezi nöro-inflamasyona dayanmaktadır (28). Hematolojik olarak, anemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) sık görülen bulgular arasındadır (29,30).

Hepatobiliyer sistem ise genellikle daha az etkilenmekle birlikte, karaciğer disfonksiyonu ciddi bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Sepsis vakalarının %2'sinden azında karaciğer hasarı görülmektedir. Sepsis ilişkili karaciğer hasarı için etkin bir prognostik kriter tespit edilmemiştir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Sepsis ilişkili karaciğer hasarının zamanında tanınması ve etkin bir şekilde yönetilmesi, bu durumla ilişkili mortaliteyi azaltmada kritik bir öneme sahiptir (30,31).

2.1.4. Sepsis Tanı

Sepsis ve septik şok tanısı için spesifik bir tanısal test bulunmamaktadır. Bu sendrom, klinik, laboratuvar ve patofizyolojik değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır (32).

Sepsis tanısı ve organ fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde, şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak 2 veya daha fazla SOFA skoru artışı önemlidir (10,11)

Sepsis ve septik şok ayırıcı tanısında, diğer şok tipleri (hipovolemik, kardiyojenik, nörojenik, anaflaktik, obstrüktif) ve endokrin bozukluklar (tiroit fırtınası, miksödem koması, adrenal kriz) göz önünde bulundurulmalıdır (24,25).

Sepsis tanısı ve klinik izleminde kullanılan biyobelirteçlere ilişkin literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Lökosit sayısı (*WBC – White Blood Cell*), nötrofil/lenfosit oranı (*NLO*), trombosit sayısı, *INR (International Normalized Ratio)*, fibrinojen, *C-reaktif protein (CRP)*, prokalsitonin ve laktat düzeyini de içeren 178 biyobelirtecin karşılaştırıldığı çalışmalar, ideal bir biyobelirteci belirleyememiştir (33).

Lökosit sayısı: >12($x10^3/\mu L$) veya <4($x10^3/\mu L$) veya %10'dan fazla olgunlaşmamış form içeren normal WBC sayısı.

Kan şekeri: Diyabet yokluğunda plazma glukozunun >140 mg/dL veya 7,7 mmol/L olması.

Plazma C-reaktif proteini (CRP): Normal değerin iki standart sapma üzerinde.

Arteriyel hipoksemi: PaO2 / FiO2 <300.

Kreatinin artışı: >0,5 mg/dL veya 44,2 μmol/L.

Koagülasyon anormallikleri: *INR* >1,5 veya *aPTT* >60 saniye.

Trombositopeni: Trombosit sayısı <100.000/μL. Sepsis ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilirübin: Plazma toplam bilirübini >4 mg/dL veya 70 μmol/L. Sepsis ciddiyetinin belirlenmesinde önemlidir.

Laktat: Normalin laboratuvar üst sınırından daha yüksek. Yüksek serum laktat (>2 mmol/L), organ hipoperfüzyonunun bir belirtisi olabilir. Serum laktat Üzeyinin ≥4 mmol/L olması, septik şokla uyumlu olmakla birlikte tanısal kabul edilmez (34).

Prokalsitonin: Normal değerin iki standart sapma üzerinde. Yüksek serum prokalsitonin düzeyleri genellikle bakteriyel enfeksiyon ve sepsisle ilişkilendirilir. Ancak, prokalsitonin sepsisi septik olmayan sistemik inflamasyondan ayırt etmede yeterli olmayabilir (35).

Görüntüleme yöntemlerinin seçimi, hastanın klinik durumu, semptomları ve muhtemel tanıların bir kombinasyonuna dayanır. Tedavi planı ve hasta sonuçları üzerinde doğrudan etkisi olabilecek birçok faktör değerlendirilmelidir (24,25,30).

Göğüs Radyografisi: Solunum sistemi ile ilgili özellikle pnömoni gibi birçok durumun değerlendirilmesinde temel bir araçtır.

Ekokardiyografi: Endokardit şüphesi durumunda kalp kapaklarını ve kalp boşluklarını değerlendirmek için kullanılır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Toraks, karın veya pelvisin detaylı görüntülenmesi gereken durumlarda kullanılır. Örneğin, ampiyem veya parapnömonik efüzyon şüphesi varsa toraks BT tercih edilebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Spinal veya epidural apse şüphesi gibi nadir durumlarda kullanılabilir.

Ultrasonografi (USG): Özellikle hepatobiliyer patolojiler gibi karın içi organların değerlendirilmesinde tercih edilir.

Lomber Ponksiyon: Santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi durumlarda beyin omurilik sıvısının analizi için gereklidir.

Kranial Görüntüleme (BT, MRG): Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda uygulanır.

Sepsis ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda, kültürde bir mikroorganizmanın üremesi, sepsis tanısını güçlü bir şekilde destekler. Ancak sepsis vakalarının bir kısmında

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

kültürlerde mikroorganizma üremememesi durumu (kültür negatif sepsis) sıkça gözlenmektedir. Bu nedenle, ampirik antibiyotik tedavisinin başlatılması için pozitif bir kültür sonucuna ihtiyaç duyulmamaktadır ve bu durum tanı kriterlerine dahil edilmemektedir. Buna rağmen, şüphelenilen enfeksiyon odaklarına yönelik mümkün olduğunca tüm kültür örneklerinin alınması, tanı ve tedavi yönetiminde büyük önem taşır (15,36).

2.1.5. Sepsis Tedavi

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı kontrolsüz bir immün yanıtı sonucu gelişir ve organ disfonksiyonlarına yol açarak yaşamı tehdit edebilir. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen sepsis ve septik şok, yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Bu nedenle, erken tanı ve etkin yönetim, hasta sağkalımını iyileştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir (10,11)

2021 Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, sepsis tedavisindeki temel hedefleri şu şekilde tanımlamaktadır:

Etkili ve uygun antimikrobiyal tedavi: Enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla erken ve doğru antimikrobiyal tedavi başlanması.

Doku perfüzyonunun sağlanması için sıvı resüsitasyonu: Doku oksijenasyonu ve perfüzyonun hızlı bir şekilde düzeltilmesi.

Organ disfonksiyonunun değerlendirilmesi ve ileri müdahaleler: Çoklu organ yetmezliğini önlemek için organ fonksiyonlarının düzenli izlenmesi ve gerekli müdahalelerin zamanında yapılması (10).

Septik şok hastalarında doku oksijenizasyonu ve perfüzyonunun sağlanamaması durumunda, kardiyak debiyi optimize etmek için erken sıvı resüsitasyonu önemlidir. Düşük kan basıncı ve yüksek serum laktatı düzeyleri, sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonunun temel göstergeleridir. Bu tür hastalarda perfüzyon bozukluklarının hızla düzeltilmesi, organ yetmezliği riskini azaltmak için hayati bir gerekliliktir.

Erken başlanan sıvı resüsitasyonu ve antibiyotik tedavisi, hedefe yönelik yaklaşımların temelini oluşturur ve hasta mortalitesinde belirgin bir azalma sağlayabilir (10,11)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Antimikrobiyal tedavi, sepsis ve septik şok tedavisinde temel yaklaşımdır (10,11).Tedavinin ampirik olarak seçimi, enfeksiyonun yeri, önceki antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon durumu ve dirençli organizmalar için risk faktörleri gibi klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayanmalıdır. Uygun ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi genellikle karmaşık bir süreçtir; bu nedenle sık görülen patojenlere yönelik risk faktörlerinin dikkate alınması yararlı olabilir (11,37,38).

Başlangıç tedavisinde geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar önerilmektedir. Çoklu ilaca dirençli Pseudomonas aeruginosa veya Acinetobacter baumanii gibi gram negatif patojenler ile metisiline dirençli Staphylococcus aureus(MRSA) gibi gram pozitif patojenlerden şüphelenildiğinde, kombine antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir (10,11,37,38)

Tedavinin başlangıcında yükleme dozu, terapötik seviyeye hızlı bir şekilde ulaşmak için etkili bir stratejidir. Bununla birlikte, idame dozları böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre ayarlanmalı ve gerektiğinde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının görüşü alınmalıdır (11). Ayrıca, hastanın klinik durumu ve kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi günlük olarak gözden geçirilmelidir (11,37,39).

Hemodinamik fonksiyonların etkin bir şekilde desteklenmesi, sepsis ve septik şok hastalarının sağkalımı için kritik öneme sahiptir (11).

Resüsitasyon sıvıları izotonik kristaloidler ve kolloidler olarak iki gruba ayrılır. Dengeli kristalloidler, plazmaya yakın elektrolit içeriği nedeniyle tercih edilmektedir. (10,11). Kolloidler ise damar dışına sızıntıyı azaltma ve damar içi hacmi daha uzun süre koruma potansiyelleri nedeniyle geçmişte tercih edilmiştir. Ancak, kolloidlerin sepsis mortalitesini azaltmada kristalloide üstünlüğünü tutarlı bir şekilde gösteren veriler bulunmamaktadır (11,40,41)

Septik hastalara uygulanacak toplam sıvı miktarı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, septik bireylerde ilk 3 saat içinde en az 30 mL/kg intravenöz (IV) kristalloid uygulanmasını önermektedir (10,11). Son yıllarda, sıvı toleransı ve sıvı duyarlılığına göre bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ön plana çıkmıştır (42,43). Ayrıca, literatürde aşırı sıvı yüklemesinin kötü klinik sonuçlara yol açabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (44).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İnotropik ilaçlar, septik şok tedavisinin temel unsurlarından biridir (1,. (10)Güncel sepsis kılavuzları, sıvı resüsitasyonu ile hedef ortalama arter basıncına (OAB) ulaşılamaması durumunda ilk saat içinde inotropik ajan başlanmasını önermektedir. 65 mmHg OAB, mortalite ve morbidite açısından eşik bir değer olarak kabul edilmiştir (10,11). Daha yüksek OAB hedeflemenin düşük mortalite ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (45).

İlk seçenek olarak norepinefrin önerilmektedir. Çalışmalar, 0,1-1,2 µg/kg/dak dozunda erken norepinefrin uygulamasının hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine olumlu etkilerini ortaya koymaktadır (46,47). Vazopressin, hedef OAB'ye ulaşmak için ikinci basamak bir seçenek olarak önerilmektedir ve 0,25-0,5 µg/kg/dk dozunda kullanılması önerilir. Norepinefrin ve vazopressin ile yanıt alınamayan durumlarda, sınırlı kalmak kaydıyla epinefrin üçüncü seçenek olarak kullanılabilir (10).

Oksijen tedavisi, sepsis ve septik şok dahil olmak üzere birçok tıbbi acil durumda yaygın olarak uygulanmaktadır. Güncel Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, rezervuar maske ile SpO2'nin %94-98 aralığında tutulmasını, hiperkapnik solunum yetmezliği riski olan hastalarda ise SpO2'nin %88-92 aralığında hedeflenerek titre edilmesini önermektedir (10,11).

Mekanik ventilasyonun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri nedeniyle, invaziv olmayan ventilasyon yerine yüksek akışlı nazal kanül önerilmektedir (10,11).

Mekanik ventilasyon için son kılavuzlarda güncellenmiş bir öneri bulunmamaktadır. Ancak yakın dönemde yapılan iki çalışma, düşük tidal hacimli ventilasyonun (10 mL/kg'dan 6 mL/kg'a) kullanılmasını önermiş ve bu yaklaşımın acil servis hastalarında daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (48).

2.2. İNTRA-ABDOMİNAL SEPSİS

İntra-abdominal enfeksiyon (İAE), konağın peritonda bulunan mikroorganizmalara ve bunların toksinlerine karşı geliştirdiği sistemik inflamatuar yanıtı ifade eder (49,50). İntra-abdominal sepsis ise intra-abdominal enfeksiyon odağı ile birlikte SOFA skorunda ≥2 puanlık bir artışı tanımlar(51,52).

Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES, World Society of Emergency Surgery) tarafından 2017 yılında yapılan toplantıda, intra-abdominal enfeksiyonlar geniş bir klinik durum yelpazesi olarak ele alınmıştır. Bu kapsamda, enfeksiyonun anatomik sınırları,

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

etken patojenler, direnç paternleri ve hastanın klinik durumu bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (53). Genel kabul gören bir sınıflamaya göre, İAE'ler komplike ve komplike olmayan olmak üzere ikiye ayrılır.

Komplike olmayan İAE, enfeksiyonun yalnızca tek bir organla sınırlı olduğu ve peritona yayılmadığı durumları kapsar. Bu tip enfeksiyonlarda, enfeksiyon odağı cerrahi eksizyon ile kontrol altına alınabilir ve cerrahi sonrası antibiyoterapi genellikle gerekli değildir. Buna karşılık, komplike İAE'de enfeksiyöz süreç organ sınırlarını aşarak peritona ilerler ve lokalize ya da yaygın peritonite neden olabilir (53).

2.2.1. İntra-Abdominal Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite

İntra-abdominal sepsis (İAS), sepsis nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta ve yaklaşık %30 gibi yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde görülen sepsis vakalarının büyük bir kısmının intra-abdominal enfeksiyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (49,54).

2019 yılında yayımlanan ve 2621 hastayı kapsayan çok merkezli AbSeS kohort çalışmasında, intra-abdominal enfeksiyonu ve sepsisi olan hastaların ortalama yaşının 66 olduğu, %56,9'unun erkek olduğu, %31,6'sında enfeksiyon kaynağının toplum kökenli olduğu ve genel mortalite oranının %29,1 olarak tespit edildiği belirtilmiştir (55).

Dünya Acil Cerrahi Derneği'nin 2017 yılında yayımladığı intra-abdominal enfeksiyonların yönetimine ilişkin kılavuzunda, sepsis durumuna göre mortalite oranları şu şekilde bildirilmiştir:

Sepsis olmayan hastalar için %1,2

Sadece sepsis olan hastalar için %4,4

Şiddetli sepsis tanısı alan hastalarda %27,8

Septik şoku olan hastalarda %67,8 (53)

2.2.2. İntra-Abdominal Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İntra-abdominal enfeksiyonların etiyolojisi genellikle polimikrobiyal nitelikte olup, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı etkenler farklılık göstermektedir (53).

Toplum kaynaklı intra-abdominal enfeksiyonlarda bakteriyolojik kültürlerin hasta sonuçları üzerinde etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Bu enfeksiyonların genellikle

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

hastanın kendi florasından kaynaklanması nedeniyle patojenler öngörülebilir olup mikrobiyolojik tanının bireysel hasta yönetimini nadiren etkilediğine ulaşılmıştır (56).

Dünya çapında yapılan komplike intra-abdominal enfeksiyonlar çalışmasında (CIAOW, Complicated Intra-Abdominal Infections Worldwide), hastane kaynaklı enfeksiyonlarda patojenlerin daha az öngörülebilir olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla perioperatif kültürlerin rutin olarak alınması önerilmektedir (57–59).

İntra-abdominal enfeksiyon ve sepsisi olan hastalarda en sık karşılaşılan patojenler gram negatif bakterilerdir. Bunlar arasında özellikle E. coli ve Klebsiella spp yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca, Enterococcus spp gibi gram pozitif bakteriler de önemli sıklıkta izole edilmektedir (49,57,58,60).

Abdominal sepsis için risk faktörleri genel olarak diğer sepsis türleriyle benzerlik göstermektedir. İleri yaş, immünsüpresyon, malign hastalıklar, önceden mevcut tıbbi komorbiditeler, yüksek risk skorları (SAPS-3, SOFA skorları gibi), kaynak kontrolünün genellikle >24 saat içinde sağlanamaması ve hastane kaynaklı İAE'lerin varlığı, yüksek risk faktörleri arasında yer almaktadır (61).

Yaş tek başına belirleyici bir faktör olmasa da, yaşlı hastaların mortalite ve morbidite açısından daha yüksek risk taşıdığı kabul edilmektedir. Malign hastalığı olan İAE'li hastalar, kötü prognoz açısından yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir (62,63). Yapılan bazı çalışmalarda, başvuru öncesi fonksiyonel durumun da etkili olduğu belirtilmiş ve huzurevinde kalan hastaların bağımsız bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite riski taşıdığı gözlenmiştir (64).

Yoğun bakımda tedavi gören intra-abdominal enfeksiyon hastalarını kapsayan bir çalışmada, geç başlayan sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, yaygın peritonit, sepsis ve septik şok, mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İntra-abdominal enfeksiyon türünden bağımsız olarak, enfeksiyon kaynağı, anatomik bozulma ve hastalık şiddetinin hasta sonuçları üzerinde doğrudan etkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca temel olarak gram negatif patojenlere bağlı antimikrobiyal direncin, kaynak kontrol başarısızlığı gibi daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği ifade edilmektedir (55).

Apandisit, divertikülit ve perfore ülserler gibi belirli organlara bağlı intraabdominal enfeksiyonlar için prognostik skorlar geliştirilmesine yönelik çalışmalar

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

bulunmakla birlikte, bu skorların yüksek doğruluk, prediktif değer, geçerlilik ve genellenebilirlik açısından yeterli olmadığı vurgulanmıştır (65,66).

2.2.3. İntra-Abdominal Sepsis Klinik

İntra-abdominal sepsiste önce sepsis tanısı konulmalı, ardından kaynağı araştırılmalıdır. Diğer sepsis türlerinde olduğu gibi, klinik bulgular belirsiz olabilir; bu nedenle dikkatli bir yaklaşım gereklidir (49,50).

Siroz hastalarında primer peritonit, damar hastalığı, hipotansiyon veya yakın zamanda anjiyografi yapılmışsa barsak iskemisi ya da infarktı akla getirilmelidir. İntra-abdominal yabancı cisimler, diyaliz kanülleri, stentler ve kateterler enfeksiyon kaynağı olabilir. Steril başlayan akut pankreatit, komplike hale gelirse sekonder enfeksiyon oluşturabilir. Yaşlılarda divertikülit perforasyonları önemli enfeksiyon odakları arasındadır . Ayaktan başvuranlarda klinik belirtiler daha belirgin iken, hastanede yatan hastalarda tablo genellikle daha belirsizdir (49,50). Ayaktan başvuranlarda güvenilir öykü ve fizik muayene, generalize ya da lokalize karın ağrısı, ateş, titreme, kusma, bulantı, ileus ve ishal gibi intra-abdominal enfeksiyonu düşündüren belirtileri ortaya çıkarabilir. Geçirilmiş cerrahi, özellikle gastrointestinal anastomozlar, intra-abdominal sepsis şüphesini artırabilir . Hastanede yatanlarda ise tanı koymak daha fazla dikkat gerektirir. Yoğun bakımda entübe ve sedatize hastalarda sepsisin ilk işareti genellikle organ fonksiyonlarındaki bozulmadır (67).

Travma ya da cerrahi sonrası sıvı dengesinin sürekli pozitif seyretmesi, aşırı sıvı birikimi ile takipne, hipoksemi ve konfüzyon gibi bulgular, intra-abdominal enfeksiyon şüphesi uyandırmalıdır (67,68).

2.2.4. İntra-Abdominal Sepsis Tanı

2017 yılında Dünya Acil Cerrahi Derneği toplantısında, intra-abdominal enfeksiyonların tanısında erken klinik değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. Erken değerlendirme, tanı testlerinin optimize edilmesine yardımcı olmakta ve uygun yönetim planlarının daha hızlı uygulanmasını sağlamaktadır. Basamaklı bir yaklaşımın benimsenmesi, klinik ortam ve mevcut kaynaklara göre planlama yapılmasını, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinden başlayarak görüntüleme tetkiklerine kadar hastanın durumuna göre uyarlanmasını önermektedir (53).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İntra-abdominal enfeksiyon, sepsis veya septik şok tanısında; ultrasonografi (USG), nükleer tıp teknikleri, bilgisayarlı tomografi (BT), direkt karın grafisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Bu yöntemler, hastanın klinik durumu ve enfeksiyon kaynağına göre tercih edilmektedir (69,70)

Direkt karın grafisi, lokalize ileusta hava-sıvı seviyelenmeleri, mide-barsak perforasyonlarında diyafram altı serbest hava ve subhepatik veya subfrenik apselerde diyafram eventrasyonu gibi spesifik durumlarda kullanılabilir. Ancak, postoperatif hastalarda cerrahiden sonraki 7-8 gün boyunca serbest hava bulunabileceği unutulmamalıdır .Son yıllarda, intra-abdominal enfeksiyon hastalarında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tanıda sıkça kullanılmaktadır. Tomografinin duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen, radyasyon maruziyeti nedeniyle sonografinin avantajları yeniden değerlendirilmektedir (71).

USG, intra-abdominal apselerin görülmesinde, tiflit tanısında ve hepatobiliyer sistemin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Ancak açık yaralar, barsak gazları, obezite, drenaj kateterleri ve stomalar USG'nin etkinliğini sınırlayabilir . BT, intra-abdominal sepsis kaynağını belirlemede %95'in üzerinde bir başarı sağlamaktadır. Fistül ya da anastomoz kaçağı gibi durumların tespitinde kontrast madde kullanılması önerilir. Barsak gazları, drenler veya stoma varlığı gibi durumlar BT'nin etkinliğini etkilemez. İyi bir görüntüleme için oral ve intravenöz kontrast kullanımı önerilir (72).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle USG'nin yetersiz kaldığı gebelerde tercih edilmektedir (73).

Görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olduğu durumlarda, tanısal laparoskopi tanıyı doğrulamada kullanılabilir. Laparoskopi, tanı oranı %86 ile %100 arasında değişen yüksek doğruluğa sahiptir (53).

İntra-abdominal enfeksiyon, intra-abdominal sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalarda, kültürlerde organizma üremesi tanıyı desteklemektedir. Ancak drenaj örneklerinden elde edilen numunelerde biyofilm oluşumu nedeniyle yanlış sonuçlar alınabilir ve bu durum gereksiz antimikrobiyal kullanımına yol açabilir (74).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.2.5. İntra-Abdominal Sepsis Tedavi

İntra-abdominal enfeksiyona bağlı sepsis ve septik şoklu hastaların tedavisinde antibiyotik kullanımı ve kaynak kontrolü kritik öneme sahiptir (49,53). Kaynak kontrolü, enfeksiyon kaynağını yok etmek ve devam eden kontaminasyonu durdurmak için alınan tüm önlemleri içerir. Kaynak kontrolünün zamanlaması ve yeterliliği, İAE'lerin yönetiminde temel konular arasında yer almakta olup, yetersiz veya gecikmiş müdahalenin olumsuz sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir (77)(49,53). 2016 Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, sepsis veya septik şok hastalarında acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun anatomik olarak hızlı bir şekilde tanımlanmasını veya dışlanmasını önermektedir (8).

Cerrahi girişim, intra-abdominal sepsisin tedavisinde halen en etkili terapötik strateji olarak kabul edilmektedir. Cerrahi kaynak kontrolü; perfore,nekroze veya enfekte bir organın rezeksiyonu, nekrotik dokunun debride edilmesi gibi prosedürleri içermektedir (53). Ancak, bazı çalışmalar antimikrobiyal tedaviye olumlu yanıt veren seçilmiş hastalarda kesin kaynak kontrolü olmadan tedavinin mümkün olabileceğini göstermektedir (53).

Ayrıca, yeterince lokalize edilmiş, geniş lokülasyonları bulunmayan sıvı koleksiyonlarının, kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile perkütan drenaj yoluyla etkili bir şekilde tedavi edilebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (53,75,76).

2.3. İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem, dış uyaranlara karşı vücudun iç dengesini sağlamak gibi kritik bir işlev üstlenir (77). Bu denge, homeostaz olarak tanımlanır ve immün sistem tarafından çeşitli mekanizmalarla sürdürülür. İlk olarak, mantar, bakteri ve virüs gibi yabancı mikroorganizmalarla savaşarak enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Ayrıca, bağışıklık sistemi yara iyileşmesinde de temel bir rol oynar. Doku hasarı durumunda doğal bağışıklık hücreleri, inflamatuar yanıtı başlatmak için sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi sinyal molekülleri salgılar. Bu inflamasyon, keratinosit gibi hücrelerin çoğalması ve migrasyonunu uyararak yara iyileşmesine katkıda bulunur (78).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bağışıklık sistemi, istenmeyen, etkisiz veya hasarlı hücrelerin apoptoz yoluyla ortadan kaldırılmasından ve bu hücre kalıntılarının fagositik mekanizmalarla temizlenmesinden de sorumludur (79). Bu şekilde immün yanıt, kanser gelişimini önlemek için neoplastik hücrelerin sürekli gözetiminden sorumlu bir sistem olarak ayrı bir önem taşır (80).

Bir immün yanıt oluşturmak veya dokudan enfeksiyonu etkisizleştirmek için çok sayıda özelleşmiş hücre tipi birlikte çalışır. İmmün sistemin bu hücreleri, doğuştan gelen ve edinsel immün sistem olarak iki gruba ayrılır. Zararlı maruziyetlere karşı ilk savunmayı doğuştan gelen immün sistem yapar. Hızlı ve spesifik olmayan bu yanıt, doğal bağışıklık hücrelerinin hasarlı bölgeye gelmesiyle başlar (81). Ancak doğal bağışıklık sistemi enfeksiyonu etkisiz hale getiremediği durumlarda edinsel bağışıklık sistemi devreye girer. Antijenik uyarı sonucunda, 4-7 gün içinde immünolojik bellek oluşarak tekrarlayan maruziyetlerde daha hızlı ve spesifik bir yanıt geliştirilir (82).

Doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri, parakrin etkiler ve hücresel etkileşim yoluyla uyum içinde çalışarak vücudun korunmasını ve homeostazı sürdürmeyi hedefler.

2.3.1. Doğal Bağışıklık ve Edinsel bağışıklık

Doğal bağışıklığın anlaşılabilmesi için bu sistemde yer alan hücrelerin ve bunların temel işlevlerinin tanımlanması gereklidir. Bu sistemde öne çıkan hücreler arasında nötrofiller, makrofajlar, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler (DC) bulunmaktadır(83).

Nötrofiller, patojenlerin temizlenmesinde görev alan önemli bir doğal bağışıklık hücresi türüdür. Enflamasyonun başlatılmasında ve sonlandırılmasında etkili rol oynarlar(84). Kanda en yaygın bulunan lökositler olup, hasarlı bölgelere hızla göç edebilirler(85). Fagositik özelliklerinin yanı sıra oksidatif stres salınımı ve bağışıklık hücrelerini modüle eden sitokin/kemokin salgılama gibi mekanizmalarla patojenleri etkisiz hale getirebilirler(86). Ayrıca IFN-γ etkisiyle PD-L1 ekspresyonu yaparak lenfosit temelli immün yanıtı baskılayabilirler(87).

Monositler de fagositik özellik taşıyan doğal bağışıklık hücreleridir. Patojenleri fagosite etmenin yanı sıra bağışıklık yanıtlarını düzenleyerek edinsel bağışıklık hücreleriyle etkileşim sağlarlar(88). Monositler dolaşımdan dokulara geçerek makrofajlara ve dendritik hücrelere dönüşebilir(89).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Makrofajlar, fagositoz yaparak patojenleri işleyen ve edinsel bağışıklık hücrelerine sunan doğal bağışıklık hücreleridir. MHC II reseptörleri aracılığıyla yardımcı T hücrelerine antijen sunabilir ve immün yanıtı aktive edebilirler. Bunun dışında, hasarlı dokulardaki atık maddeleri temizleyerek yara iyileşmesine katkı sağlarlar(90). Makrofajlar, klasik yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M1) ve alternatif yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M2) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılabilir. M1 makrofajları, IFN-γ ve lipopolisakkaritlere yanıt olarak aktive olurken, MHC II ve CD86 ekspresyonu yapabilirler. M2 makrofajları ise IL-4 etkisiyle aktive olur ve CD206 gibi reseptörlerin ekspresyonunu gerçekleştirirler(91).

M1 makrofajları genellikle enflamasyonun ve enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında görev alırken, M2 makrofajları daha çok yara iyileşmesinde rol oynar . Ayrıca makrofajlar, karşılaşılan uyaranlara bağlı olarak makrofaj değişimi adı verilen bir süreçle iki fenotip arasında geçiş yapabilir (92).

Akciğerlerde yerleşim yerine göre interstisyel makrofajlar (IM) ve alveolar makrofajlar (AM) olmak üzere iki farklı grup tanımlanmıştır. İnterstisyel makrofajlar IL-1 ve IL-6 salgılarken, stres faktörü olan lipopolisakarit maruziyeti sonrasında AM'lerin daha sitotoksik davrandığı görülmüştür (93).

Monositlerden farklılaşan dentritik hücreler, doğal bağışıklık sisteminin bir diğer önemli elemanıdır. CD11c ve MHC II yüzey belirteçleri ile tanınırlar(94). Dentritik hücreler, bir patojeni fagosite ettikten sonra antijen sunumu yaparak kazanılmış bağışıklık sistemiyle bağlantı kurar ve bu sistemler arasında köprü oluşturur (95).

Monosit türevi DC'ler (mDC'ler) dışında geleneksel DC'ler (cDC'ler) ve plazmasitoid DC'ler (pDC'ler) de mevcuttur (94). Özellikle pDC'ler, antijen tanımada ve IL-6, TNF-α, IFN-y gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasında etkilidir(96). Ayrıca, antijenin türüne bağlı olarak dentritik hücrelerin sitokin profilleri değişebilir (94).

Doğal bağışıklık sisteminin bir başka hücresi olan sitotoksik NK hücreleri, enfekte hücrelerde yapısal bozukluk oluşturarak hedefe yönelik etki gösterir (97). Bunun yanında, tümör hücrelerini yok etmede görev alır ve kansere karşı özel bir rol üstlenir (98). NK hücrelerinin immün kontrol noktası inhibitörlerindeki önemi, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dikkat çekmektedir (99).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Edinilmiş bağışıklık sistemi, temelde iki ana hücre türü olan B ve T lenfositlerden oluşmaktadır. B hücre yanıtı, genellikle sıvısal bağışıklık olarak ifade edilir ve antikor üretimi yoluyla patojenlere yanıt vermeyi hedefler. B lenfositler, antijen bağlanması için yüzeylerinde bulunan benzersiz bölgeler (epitop) aracılığıyla, antijene özel tek tip antikor üretir. Uygun antijenle karşılaşan B lenfositler, aktive olarak efektör hücrelere dönüşür ve bu antijene yönelik antikor salgılar . Bunun yanında, B lenfositler antikor üretiminin ötesinde, T lenfositlere antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi fonksiyonlara da sahiptir (100).

T lenfositlere dayalı immün yanıt ise CD4+ (yardımcı, Th) ve CD8+ (sitotoksik, Tc) T lenfositler olmak üzere ikiye ayrılır. T lenfositlerin alt kümeleri, etkileşimde oldukları majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeninin sınıfına (I veya II) göre farklılaşmaktadır (101).

CD4 T lenfositler, antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC II reseptörleri ile etkileşim halindedir . CD8 T lenfositler ise çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC I reseptörleri aracılığıyla, hücre içi protein parçalarını tanır ve enfekte hücreleri yok eder (101).

CD4 Th hücreleri, bağışıklık yanıtını desteklemek amacıyla kemokin ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini uyarır; bu sayede CD8 T lenfositlerin patojenleri hedef almasına yardımcı olur ve B lenfositlerin antikor üretimini teşvik eder (102).

CD4 T lenfositler, spesifik uyarılarla farklılaşabilir. Bu alt kümenin bir bölümünü düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşturur. Treg hücreleri, bağışıklık yanıtını baskılayarak ve düzenleyerek periferik toleransın sürdürülmesine ve otoimmüniteye karşı korunmaya yardımcı olur. Treg hücrelerinin bağışıklık sistemini baskılama mekanizması yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu hücrelerin, mikro çevrelerindeki veya yakınlarındaki bağışıklık hücrelerinden enzim veya sitokin üretimini indükleyerek doğrudan ya da dolaylı olarak immün sistemini baskıladığı düşünülmektedir (103).

Treg hücreleri, spesifik mekanizmalarla farklı immün molekül alt birimlerini baskılar. Ayrıca bu hücrelerin, kanser immünitesinde önemli bir rol oynadığı ve kanser mikroçevresinde bulunduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerinin immün sistemi baskılayıcı fonksiyonları, kanser hücrelerine karşı gelişecek immün yanıtların da baskılanmasına yol açmaktadır (104). Bu durum, Treg hücrelerine olan bilimsel ilgiyi artırmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Edinilmiş bağışıklık sistemi, temelde iki ana hücre türü olan B ve T lenfositlerden oluşmaktadır. B hücre yanıtı, genellikle sıvısal bağışıklık olarak ifade edilir ve antikor üretimi yoluyla patojenlere yanıt vermeyi hedefler. B lenfositler, antijen bağlanması için yüzeylerinde bulunan benzersiz bölgeler (epitop) aracılığıyla, antijene özel tek tip antikor üretir. Uygun antijenle karşılaşan B lenfositler, aktive olarak efektör hücrelere dönüşür ve bu antijene yönelik antikor salgılar (100). Bunun yanında, B lenfositler antikor üretiminin ötesinde, T lenfositlere antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi fonksiyonlara da sahiptir (100).

T lenfositlere dayalı immün yanıt ise CD4+ (yardımcı, Th) ve CD8+ (sitotoksik, Tc) T lenfositler olmak üzere ikiye ayrılır. T lenfositlerin alt kümeleri, etkileşimde oldukları majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeninin sınıfına (I veya II) göre farklılaşmaktadır (50)(101).

CD4 T lenfositler, antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC II reseptörleri ile etkileşim halindedir . CD8 T lenfositler ise çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC I reseptörleri aracılığıyla, hücre içi protein parçalarını tanır ve enfekte hücreleri yok eder (105).

CD4 Th hücreleri, bağışıklık yanıtını desteklemek amacıyla kemokin ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini uyarır; bu sayede CD8 T lenfositlerin patojenleri hedef almasına yardımcı olur ve B lenfositlerin antikor üretimini teşvik eder (102).

CD4 T lenfositler, spesifik uyarılarla farklılaşabilir. Bu alt kümenin bir bölümünü düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşturur. Treg hücreleri, bağışıklık yanıtını baskılayarak ve düzenleyerek periferik toleransın sürdürülmesine ve otoimmüniteye karşı korunmaya yardımcı olur. Treg hücrelerinin bağışıklık sistemini baskılama mekanizması yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu hücrelerin, mikro çevrelerindeki veya yakınlarındaki bağışıklık hücrelerinden enzim veya sitokin üretimini indükleyerek doğrudan ya da dolaylı olarak immün sistemini baskıladığı düşünülmektedir (103).

Treg hücreleri, spesifik mekanizmalarla farklı immün molekül alt birimlerini baskılar. Ayrıca bu hücrelerin, kanser immünitesinde önemli bir rol oynadığı ve kanser mikroçevresinde bulunduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerinin immün sistemi baskılayıcı fonksiyonları, kanser hücrelerine karşı gelişecek immün yanıtların da baskılanmasına yol açmaktadır (104). Bu durum, Treg hücrelerine olan bilimsel ilgiyi artırmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.3.2. T Lenfosit Düzenlenmesi

T lenfosit düzenlemesi, güçlü bir immün yanıt durumunda vücudu otoimmün tepkilere karşı korumak ve immün homeostazı sağlamak için kritik bir öneme sahiptir. T lenfositlerin antijenik yapıları tanımasında kullandığı temel reseptör, T hücre reseptörüdür (TCR). TCR'lerin, MHC molekülleri tarafından sunulan farklı afinitelere sahip geniş bir antijen ağını tanıma yeteneği, onu diğer tek bir liganda odaklanan hücre yüzey reseptörlerinden ayırmaktadır (106).

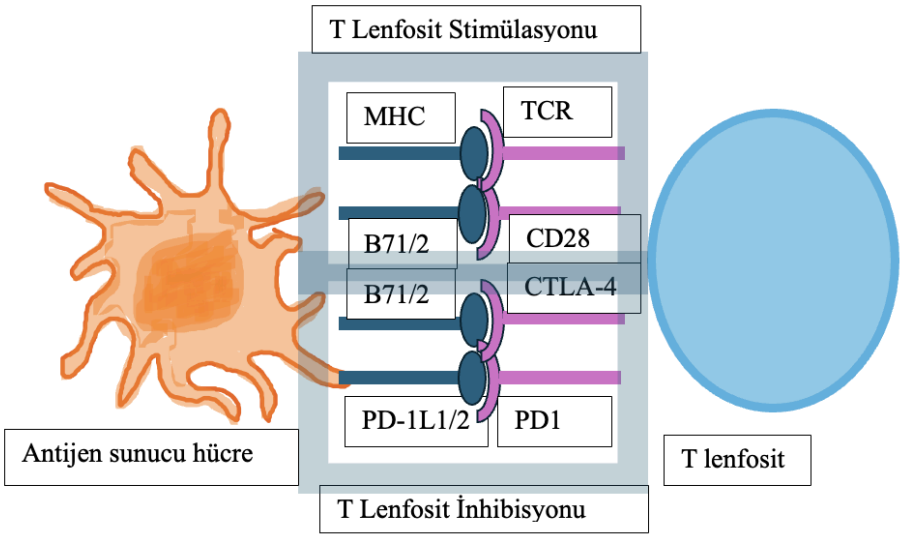
T lenfositlerin olgunlaşma merkezi olan timusta, T lenfositler pozitif ve negatif seçilime tabi tutulur. Pozitif seçilim kortekste gerçekleşir ve T lenfositlerin TCR aracılığıyla MHC moleküllerine bağlanabilirliğinin seçilimini ifade eder. Negatif seçilim ise medullada meydana gelir ve kendi hücrelerini tanıyan otoreaktif T lenfositlerin elenmesini sağlar. Bu mekanizma, otoimmünitenin önüne geçmek için önemli bir ilk adımdır (107). Timus korteksi ve medullasındaki her iki seçilimden de geçen T lenfositler, dalak ve lenf düğümleri gibi sekonder lenfoid organlara göç eder.

Timusta bazı T lenfositler, negatif seçilimden kaçabilir. Bu durum otoimmüniteye tehdit oluşturabilecek olsa da, immün sistemde bu otoreaktif T lenfositlere karşı koruma sağlayan ve periferik tolerans olarak bilinen mekanizmalar da bulunmaktadır (58). T lenfosit aktivasyonunun ve periferik toleransın önemli bir mekanizması, ikincil sinyal modeli olarak bilinen ve T hücre yüzeyindeki yardımcı uyarıcı reseptörler aracılığıyla gerçekleştir. İkincil uyarıcı moleküller, hedef hücrelerdeki antijenik olmayan reseptörlere bağlanarak MHC molekülü ile karşılaştıklarında T lenfosit yanıtını stimüle etmeyi veya baskılamayı amaçlar (108).

Programlanmış Ölüm 1 (PD-1) ve Sitotoksik T-Lenfosit İlişkili Antijen 4 (CTLA-4) molekülleri, otoimmüniteyi önlemede ve konak hücrelerin tanınmasını sağlamada kritik öneme sahip iki yardımcı uyarıcı moleküldür (109).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T lenfosit, konak hücre MHC'sine bağlandığında, CTLA-4 veya PD-1 kostimülatör reseptörlerinin ligandlarıyla etkileşim kurması sonucu immün yanıt baskılanır. Bu mekanizma sayesinde otoimmünite önlenir. Görüldüğü gibi, T lenfosit düzenlenmesinde birçok reseptör rol oynar; bunlardan bazıları immün yanıtı artırırken, bazıları ise baskılar (Şekil 2.2.).



Şekil2.2. T hücresi reseptörü(TCR), PD-1 ve CTLA-4 aracılığıyla T hücre düzenlenmesi.

2.3.3. Kanser ve İmmün Sistem

Kanser, normal vücut hücrelerinin anormal bir şekilde çoğalıp invaziv özellik kazanması ve metastaz yapması ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın son verilerine göre, dünyada her beş kişiden biri hayatı boyunca kansere yakalanabilmektedir ve bu durum ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.

İmmün sistem, kanserleşen hücreleri yüzeylerindeki antijenler aracılığıyla tanır ve bu hücreleri ortadan kaldırır. Malign hücrelerin yüzeylerinde antijenik özellikler taşıdığı ve T hücrelerinin malign hücrelere karşı bağışıklık tepkisi oluşturduğu düşüncesi, "İmmün gözetim" olarak adlandırılmıştır. Bu hipotezin mimarları, Macfarlane Burnet (1957) ve Lewis Thomas (1982) olarak bilinmektedir (110).

İlerleyen yıllarda, bağışıklık sisteminden kaçabilen ve zayıflatılmış immünojenisite barındıran tümörlerin bağışıklık sistemi tarafından desteklenebildiği gösterilmiştir. Bu bulgularla birlikte "İmmün düzenleme" kavramı ortaya atılmıştır (110).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu dinamik süreç, konakçının bağışıklık tepkisine karşı artan direnci sayesinde kanser hücrelerinin seçilmesine izin vermekte ve üç aşamada gerçekleşmektedir . Kanserin 3 E'si olarak ifade edilen bu aşamalar, eradike etme (elimination), denge (equilibrium) ve kaçış (escape) fazları olarak tanımlanmaktadır (110).

2.3.4. İmmünoterapi

Kanser hücrelerinin sağlıklı hücreler gibi davranarak kendilerini gizleme ve immün tepkiden kaçınma yetenekleri, sadece kanser hücrelerini hedefleyen tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Geleneksel kanser tedavilerinden biri olan kemoterapide, hücre bölünmesi ve hızlı çoğalma sürecine karşı ilaçlar kullanılarak kanser hücrelerinin hayatta kalması engellenmeye çalışılmaktadır. Ancak bu yaklaşım, bölünme yeteneğine sahip konakçı hücreler üzerinde istenmeyen toksik etkilere yol açmakta ve kemoterapi ile kanser yönetimini zorlaştırmaktadır (111).

Kanser gelişiminde, kanser hücrelerinin immüniteden kaçış mekanizmalarının önemli bir rol oynadığının anlaşılmasıyla, araştırmacılar geleneksel kemoterapi ve radyoterapinin hedef dışı toksik etkilerini azaltarak bağışıklık hücrelerinin özelliklerinden yararlanmayı amaçlayan tedavi yöntemlerine odaklanmıştır. Bu çabalar sonucu kanser immünoterapisi alanı ortaya çıkmıştır.

Kanser immünoterapileri, konak anti-tümör bağışıklığını aktive etmeyi, baskılayıcı tümör mikro ortamını değiştirmeyi ve bu sayede tümörün azalmasıyla hastaların hayatta kalma ihtimalini artırmayı amaçlamaktadır. Bu alanda özellikle T hücrelerinin mekanizmalarını anlamak ve kullanmak, araştırmalarda odak noktalarından biri haline gelmiştir (112).

Şu an itibariyle, çalışmalara konu olan veya tedavi amacıyla kullanılan üç farklı immünoterapi prensibi bulunmaktadır. Bunlar kanser aşıları, adaptif T hücre transferi tedavisi, immün kontrol noktaları ve inhibitörleridir.

2.3.4.1. Kanser aşıları: Kanser aşıları, tümör mikroçevrelerindeki antijenlerin T lenfositlere iletilmesi ve T lenfositlerin tümör hücresi tespitini kolaylaştırması gibi yöntemlerle T hücrelerinin tümörü yok etmesini sağlayan bir kanser tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (113). Bu aşılar hem profilaktik hem de terapötik amaçlarla kullanılabilecek alternatif bir immünoterapötik yöntemdir. ABD FDA tarafından profilaktik amaçla onaylanan aşılar arasında servikal kanser profilaksisi için human

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

papilloma virüs (HPV) aşısı ve hepatosellüler karsinom profilaksisi için hepatit B virüs (HBV) aşısı yer almaktadır.

Terapötik olarak ise ilk kez hormon rezistan prostat kanserli hastalarda genel sağ kalımı artırdığı gösterilen Sipuleucel-T aşısı onaylanmıştır. Bu aşı, immün hücre bazlı bir aşıdır (114).

2.3.4.2. Adaptif İmmünoterapi: Adaptif T hücre transferi tedavisi, antitümör özelliği bulunan modifiye edilmiş immün sistem hücrelerinin hastalara transfer edilmesi yöntemidir. Bu tedavi, T hücresi reseptörlerini eksprese eden genetiği değiştirilmiş T hücreleri, tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) veya kimerik antijen reseptörlerini (CAR) taşıyan hücrelerin hastaya aktarılmasıyla uygulanmaktadır (115).

TIL, hazırlanması en kolay yöntemlerden biri olmasına rağmen uygulamada invaziv prosedürler gerektirir. Hematolojik malignitelerde en fazla incelenen yöntemlerden biri olan CAR ekspresyonu yapan T hücrelerine yönelik çalışmalar da mevcuttur. CAR-T hücreleri, T lenfositlerin MHC ile sunulan antijenin aksine tüm antijeni tanımasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım olumlu sonuçlar verse de ortaya çıkabilecek toksisiteler nedeniyle kullanımı halen sınırlıdır (116).

2.3.4.3. İmmün kontrol noktaları: Bağışıklık sistemi, vücuttaki immün aktiviteyi düzenlemek için immün kontrol noktası regülatörlerini kullanır. İmmün kontrol noktası regülatörleri, bir antijene karşı immün yanıtı yönlendiren ikinci bir sinyal olarak hizmet eden, membrana bağlı proteinlerdir (117). Bir antijen, antijen sunan hücredeki (APC) MHC (Major Histocompatibility Complex) sınıf I veya II reseptörleri tarafından bağlanır ve T hücre reseptörüne (TCR) sunulur. Bu birinci sinyal olarak hareket eder. T hücresine bu antijene nasıl yanıt vereceği konusunda komut vermek için kontrol noktası regülatöründen gelen ikinci sinyal gereklidir. Bu sinyal olmadığında, immün yanıt zayıflar veya yok olur. Bu proteinler ayrıca zamanla immün yanıtın modifikasyonuna izin vererek farklı immün hücrelerin çeşitli çevresel uyaranlara kendilerine has şekilde yanıt vermesini sağlar (118).

İmmün regülatörlerden gelen uyarıcı sinyaller, aktivasyona ve ardından hücresel ve hümoral aracılıklı bağışıklığa yol açabilirken, baskılayıcı sinyaller anerjik T hücrelerinin oluşumuna neden olarak, bu hücrelerin yanıtsız kalmasına sebep olabilir (119).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.3.4.4. İmmün kontrol noktası inhibitörleri: 2018 yılında Nobel Tıp Ödülü, immün kontrol noktalarının inhibisyonuna yönelik geliştirilen antikorlar ile negatif düzenlemenin engellenmesi sayesinde çeşitli inatçı kanserlerin tedavisine olanak sağladıkları için Dr. James Allison ve Dr. Tasuku Honjo'ya birlikte verilmiştir (120). İmmün kontrol noktaları inhibitörleri (İKNİ), kanser hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarında kullandığı T lenfositler üzerindeki negatif düzenleyici reseptörleri inhibe ederek etkili olmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı, tümör hücrelerinin T lenfosit bazlı immün yanıtı baskılama becerisini ortadan kaldırır ve kanser hücrelerine karşı etkili bir immün yanıt geliştirir (121).

Kanser tedavisinde şu ana kadar en yaygın ve sık kullanılan immünoterapi yöntemi immün kontrol noktaları inhibitörleridir. Dr. Honjo, 1992 yılında programlı ölüm -1 (PD-1) molekülünü ilk kez tanımlamış ve bu molekülün aktif T lenfositler üzerinde bulunduğunu, ligandlara bağlandığında hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir (122). Dr. Allison ise, 1996 yılında T lenfositler üzerindeki B7 ailesine bağlı bir reseptör olan ve T hücresi aktivasyonunu negatif düzenleyen sitotoksik T lenfosit antijen -4 (CTLA-4) reseptörünü keşfetmiştir (123). Bu iki reseptörün keşfi, T hücre düzenlemesi üzerinden etki göstermeyi amaçlayan tedavilere olanak sağlamıştır.

PD-1 molekülü, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, monositler, NK hücreleri ve dentritik hücreler üzerinde bulunan B7-CD28 süper ailesine ait bir reseptördür (124). Aktive edilmemiş T lenfositlerde PD-1 bulunmaz; bu molekül yalnızca aktive edilmiş T lenfositlerde ifade edilir. PD-1'in, PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanmasıyla T lenfosit aktivasyonu düzenlenir. PD-L1, hematopoietik olmayan hücrelerin çoğu tarafından eksprese edilirken, PD-L2 ise makrofajlar, dentritik hücreler ve kemik iliği mast hücreleri gibi daha sınırlı hücreler tarafından salınır (125). PD-1'in ligandlarla etkileşimi, IFN-γ, IL-2 ve TNF-α üretimini baskılayarak T lenfosit aktivasyonunu sınırlar, T lenfositlerin hayatta kalmasını zorlaştırır ve sayıca azalmalarına neden olur (125).

PD-1/PD-L1 etkileşimi, immün yanıta karşı homeostazın sürdürülmesi için önemlidir. Bu etkileşimde bozukluk olması halinde T hücre düzenlenmesi sağlanamamakta ve konak hücrelerine karşı otoimmünite gelişebilmektedir. PD-L1'in

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

sayıca artışı ve ekspresyonu birçok tümörde yaygın olarak görülmekte ve bu durum, tümör hücrelerinin konak immün yanıtından kaçmasına olanak sağlamaktadır (126).

T lenfosit ortak uyarıcı reseptörü olan CTLA-4, CD28'in bir homoloğu niteliğindedir. Ancak CTLA-4'ün CD80 ve CD86'ya olan afinitesi daha yüksektir . CD28'in CD80 ve CD86 ile bağlanması, T hücresinin aktivasyonunu sağlar. CTLA-4 ise T hücre inaktivasyonu için CD28'in bağlanmasını engellemeye çalışmaktadır (127). CD28, T hücrelerinin yüzeyinde yapısal olarak bulunurken, CTLA-4 yalnızca aktivasyondan sonra T hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir ve bu süreç yaklaşık 2-3 gün sürmektedir . Aktivasyondan sonraki ilk 4 saat içinde CTLA-4, hücre yüzeyinde tam olarak eksprese edilmemiş olsa bile etkisini gösterebilmektedir (128).

Treg hücreleri (Foxp3+), immün yanıtı baskılamak ve immünolojik self toleransı devam ettirmek için özellikle CTLA-4'e bağlıdır. Treg hücrelerinde CTLA-4'ün seçici olarak yetersiz olduğu farelerde, ölümcül T hücre aracılı otoimmün hasar geliştiği gösterilmiştir ve bu, CTLA-4'ün bir başka önemli işlevini ortaya koymuştur (129).

İmmün kontrol noktaları reseptörlerinin T hücrelerinin negatif düzenleyici işlevlerinin anlaşılmasıyla, anti-kanser tedavide kullanılmak üzere antikor bazlı terapiler geliştirilmiş ve bu reseptörler hedef haline getirilmiştir. T hücresi aktivasyonunu güçlendirmek ve bu reseptörleri inhibe etmek amacıyla immün kontrol noktaları inhibitörleri (IKNI) olarak bilinen bloke edici antikorlar oluşturulmuştur.

Bu zamana kadar akciğer kanserleri, melanom, karsinomlar ve diğer çok sayıda kanser türü için IKNI tedavisi FDA tarafından onay almış ve onaylanmaya devam etmektedir. 2011 yılında ipilimumab, CTLA-4'ü hedefleyen ve FDA onayı alan ilk IKNI olmuştur. Bu ilaç, ileri evre melanom tedavisinde kullanılmaktadır. 2014 yılında iki ayrı PD-1 inhibitörü olan Nivolumab ve Pembrolizumab onay almıştır.

2015 yılında, melanom tanılı hastalarda hem genel hayatta kalma hem de progresyonsuz hayatta kalmada artış sağlandığı gösterilmiş ve Ipilimumab ile Nivolumab'ı içeren kombine tedavi FDA tarafından onaylanmıştır (130). Son olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanserinden Merkel hücreli karsinoma kadar çeşitli maligniteler için FDA onaylı üç PD-L1 inhibitörü bulunmaktadır: atezolizumab, durvalumab ve avelumab.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İmmünoterapide kullanılabilecek yeni hedefler ve antikorlar üzerindeki araştırmalar devam ederken, anti-CTLA-4 ve anti-PD-1/anti-PD-L1 kombinasyon tedavileri klinik bir standart olarak önemini korumaktadır (131–133).

2.3.5. Çözünür İmmün Kontrol Noktaları

Çözünür immün kontrol noktaları (soluble immune checkpoints), membrana bağlı proteinlerin serbest formda plazmada dolaşan çözünür halleri olarak tanımlanır. Bu moleküller, immün sistemin düzenlenmesinde çeşitli fonksiyonlara sahiptir ve son dönemde terapötik potansiyelleri nedeniyle yoğun şekilde incelenmektedir. (134) Çözünür immün kontrol noktaları proteolitik kesilme ve alternatif splicing yöntemiyle üretilir. Proteolitik Kesilme membrana bağlı proteinlerin proteazlar tarafından kesilmesiyle çözünür hale gelmesidir. Alternatif Splicing ise gen ekspresyonunda mRNA seviyesinde farklı transkriptlerin üretimi ile membrana bağlı formdan bağımsız bir form oluşturulmasıdır. (134,135).

Bu mekanizmalar sonucunda plazmada serbest dolaşan çözünür moleküller, bağışıklık yanıtlarını modüle ederek immün dengenin korunmasına veya hastalık patogenezine katkıda bulunabilir. Örneğin, sPD-1, PD-L1'in PD-1 ile etkileşimlerini bloke ederek tümör mikroçevresinde immün baskılanmayı azaltabilir(136).

Bu moleküller, bağışıklık sisteminin aktivitesini modüle ederek çeşitli biyolojik işlevler gerçekleştirmektedir. Çözünür formlar, membrana bağlı homologlarının ligandları ile etkileşime girerek bağışıklık sinyal iletimini değiştirmektedir. Örneğin, sPD-1 molekülü, PD-L1 ile bağlanarak PD-1 sinyal yolunu bloke etmekte ve immün baskılanmayı azaltmaktadır. Bu mekanizma, özellikle tümör mikroçevresinde bağışıklık sisteminin daha etkili çalışmasına katkı sağlamaktadır.(134)

Çözünür immün kontrol noktalarının biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Serum veya plazma düzeylerindeki değişiklikler, hastalık progresyonu ve prognoz ile yakından ilişkili olmaktadır. Yüksek çözünür immün kontrol noktası seviyeleri, genellikle birçok kanser türünde kötü prognoz ile bağlantılı olmaktadır. Bu nedenle, bu moleküllerin seviyelerinin belirlenmesi, hastalığın seyri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.(135)Ayrıca, çözünür immün kontrol noktaları terapötik hedefler olarak da değerlendirilmektedir. Bu moleküllerin spesifik antikorlarla veya gen transferi teknikleriyle hedeflenmesi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

tanımaktadır. Özellikle sPD-1'in anti-PD-1 tedavisiyle kombinasyonu, immünoterapide umut vadeden yaklaşımlar arasında yer almaktadır.(136)

Tablo 2. 5. Çeşitli çözünür immün kontrol noktaları(137,138)

Çözünür İmmün Kontrol Noktası	Üretim	Fonksiyon	Prognostik değeri
1. sPD-1	Alternatif splicing yoluyla mRNA'dan üretilir; PD-L1/PD-1 etkileşimlerini engeller.	T hücrelerindeki negatif sinyalleri bloke ederek CD8+ T hücre aktivasyonunu artırır ve tümör karşıtı bağışıklığı destekler.	Yüksek seviyeler, erlotinib ile tedavi edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında daha iyi sağkalımla ilişkilidir. Ancak hepatit B virüsü (HBV) taşıyan hastalarda yüksek seviyeler, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir.
2. sPD-L1	Tümör hücreleri ve dendritik hücrelerden proteolitik kesilme yoluyla salınır; alternatif splicing ile üretilmez.	T hücre yanıtlarını PD-1 ile bağlanarak baskılar.	Yüksek seviyeler, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), melanom ve diğer kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Gelişmiş tümör evreleri ve tedavi direnci ile korelasyon gösterir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3. sPD-L2	Alternatif splicing yoluyla üretilir; aktif lökositlerde bulunur.	PD-1 reseptörüne bağlanarak modülasyon sağlar.	Sınırlı veri mevcuttur; sPD-L1'e benzer şekilde immün baskılayıcı bir rol oynayabilir.
4. **sCTLA-4**	Treg hücrelerinden ve monositlerden alternatif splicing yoluyla üretilir.	CD80/CD86 ko-stimülatör yollarını bloke ederek T hücre aktivasyonunu baskılar.	Melanom hastalarında yüksek seviyeler, ipilimumab tedavisine daha iyi yanıtlarla ilişkilidir.
5. sCD80 ve sCD86	Monositler ve dendritik hücrelerden mRNA splicing veya proteolitik kesilme ile üretilir.	CTLA-4 veya PD-L1 ile etkileşerek immün yanıtları modüle eder.	Bazı hematolojik malignitelerde yüksek seviyeler kötü sonuçlarla ilişkilidir.
6. sB7-H3 (Çözünür B7 Homolog 3)	Proteolitik kesilme ve alternatif splicing yoluyla salınır.	T hücre yanıtlarını olumsuz yönde düzenler ve VEGF ekspresyonu yoluyla anjiyogenezi teşvik eder.	Gliomalar, renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinomda yüksek seviyeler kötü sonuçlarla ilişkilidir.
7. sCD137 (Çözünür 4-1BB)	Alternatif splicing yoluyla oluşur; lenfosit aktivasyonu ile bağlantılıdır.	CD137/CD137L kostimülatör sinyalini inhibe eder.	Kolorektal kanser ve lösemide yüksek seviyeler gözlemlenmiştir, ancak klinik önemi daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır.

2.3.5.1. Terapötik uygulamalar: Çözünür bağışıklık kontrol noktası molekülleri (sICs), kanser tedavisinde hem tedavi hedefi olarak hem de tedavi

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

yöntemlerinin bir parçası olarak büyük potansiyele sahiptir.Bu moleküller, bağışıklık yanıtını düzenleyen mekanizmalar üzerinde çalışarak tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırabilir veya bağışıklık kaçışını azaltabilir.Tedavi stratejileri, çözünür moleküllerin bağımsız tedavi ajanları olarak kullanılmasını veya diğer tedavilerle kombine edilmesini içermektedir. Çözünür immün kontrol noktalarına yönelik tedavi yaklaşımlarının temel stratejileri şunlardır:

2.3.5.1.a. Antikor blokajı: Çözünür immün kontrol noktalarının membran antikorlarına benzer işlevler gösterebileceği düşünülmektedir ve bu nedenle kanser tedavisinde potansiyel kullanım alanları olabileceği öne sürülmektedir.Örneğin, bazı çalışmalar sPD-1'in, PD-L1 veya PD-L2 ligandları ile T lenfosit yüzeyindeki membrana bağlı PD-1 (mPD-1) arasındaki etkileşime müdahale ederek anti-PD-1 veya anti-PD-L1 monoklonal antikorlarına (mAb) benzer bir işlevsel etkinlik gösterebileceğini bildirmiştir. Bu nedenle sPD-1'in mAb-temelli immünoterapilere alternatif bir "antikor" adayı olabileceği ve over kanseri ile meme kanseri modellerinde umut verici sonuçlar sağlayabileceği ileri sürülmüştür.(139,140)

2.3.5.1.b. Gen transferi: Rekombinant vektörün oluşturulmasıOnkolitik virüsler, kanser immünoterapisinde yeni stratejiler geliştirmek için iyi bir platform olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, viroimmünoterapinin kullanımında çeşitli zorlukların bulunduğu da bilinmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, bu sınırlılıkların bir kısmını aşmak amacıyla virüsleri çözünür immün proteinlerle birleştirmeyi denemektedir.Örneğin, çözünür TNF ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) salgılayabilen rekombinant Newcastle hastalığı virüsü (NDV) Anhinga suşu (NDV/Anh-TRAIL) gliom tedavisinde potansiyel adaylardan biri olarak rapor edilmiştir (141) .Bunun yanında, murin 4-1BBL'nin hücre dışı bölgelerinin modifiye edilmiş bir streptavidin versiyonuna füzyonu ile elde edilen çözünür rekombinant 4-1BBL proteini'nin, tütün karsinojenleriyle indüklenen akciğer tümörlerinin gelişimini farelerde sınırlayabileceği bildirilmiştir (142). Benzer şekilde, pMCSG7-hsTNF-R2 adlı bir rekombinant vektör kullanılarak insan çözünür TNF-R2 rekombinant proteini üretilmiş ve bu proteinin TNF-R2 pozitif kanserlerde immünoterapi ajanı olarak kullanılma potansiyeline sahip olabileceği, in vitro biyoaktivite testlerinde değerlendirilmiştir (143).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.3.5.1.c. Kombinasyon terapileri: Geleneksel immün kontrol noktalarını hedefleyen tedavilerle çözünür moleküllerin birleştirilmesiyle uygulanan tedavilerdir. Örneğin sLAG-3 ile PD-1 antagonisti pembrolizumabın metastatik melanom hastalarının tedavisinde birlikte uygulanmasının güçlü antitümör aktivite gösterebildiği rapor edilmiştir (144). Daha sonra Hans ve arkadaşları metastatik HR+ meme kanseri hastalarında sLAG-3'ü paklitaksel ile kombine etmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da toplam sağkalımda sayısal bir iyileşme elde edildiğini bildirmiştir (145).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Çalışma Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğinde yürütüldü. 01.12.2023-01.12.2024 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş ve mide perforasyonu, intestinal perforasyon vb. sebeplerle intraabdominal enfeksiyon gelişmiş ve qSOFA kriterlerinden 2 puan ve üstü olan hastalar intraabdominal sepsis olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. İntraabdominal sepsis gelişmiş hastalardan ameliyata alınmadan önce 10 cc kan alındı, 10 dakikalık 1500g standart santrifüj uygulaması sonrası serum ayrıştırılarak -80°C de saklandı. Yeterli sayıda hastadan örnek toplandığında yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer intraabdominal enfeksiyon kaynağı bulunan ama qSOFA skoru 2'nin altında olan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 10 ml kan alınarak aynı hızlarda santrifüj sonrası serumları -80 derece dolaplarda saklandı. Hastaların demografik ve klinik verileri toplandı. Çalışma kapsamında laboratuvar parametreleri incelendi ve kayıt altına alındı. Çalışmaya alınacak olgu sayısı G*power analiziyle çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı n=25 olarak hesaplandı. Araştırmaya 3 grup olacak şekilde toplam n=75 olgu dahil edildi. Gebeler, 18 yaşından küçük ve 85 yaşından büyük hastalar, bilinen malignite öyküsü olan hastalar, immün yetmezlik öyküsü olan hastalar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çıkartıldı.

3.2. ÇÖZÜNÜR İMMÜN KONTROL NOKTASI PROTEİNLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Çözünür immün kontrol noktası proteinlerini ölçmek için üretici talimatlarına uygun şekilde seyreltilmiş biçimde flow sitometri cihazı (Cytoflex®, Beckman Coulter, ABD) ve bir immün kontrol noktası ölçüm kiti (LEGENDplex™, Immune Checkpoint Panel 1, Biolegend, ABD, katalog no: 740961) kullanılmıştır.

Çözünür immün kontrol noktası proteinleri olarak sCD25, 4-1BB, B7.2, Serbest Aktif TGF-β1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 ölçülmüştür.

Sonuçlar pg/mL cinsinden raporlanmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

22.12.2023'te Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınan 332 karar numaralı etik kurul onayı sonrası çalışmaya başlandı.

3.4. İSTATİKTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde statistical package for social sciences (SPSS) mac version 29 (SPSS INC. CHICAGO, IL, USA) ve Medcalc (trial sürüm) yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, minimum, maximum ve standart sapma (SS), çeyrekler arası açıklık değerleri olarak sunuldu.Normal dağılım gösteren üçlü grup analizlerinde One-Way ANOVA testi, anlamlı farklılık çıkan parametrelerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Post-Hoc Tukey testi, normal dağılım göstermeyen üçlü grup analizlerinde Kruskal-Wallis testi, anlamlı farklılık çıkması durumunda farklılığın kaynaklandığı grupları bulmak için ikili Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca ikili grup karşılaştırmaları için normal dağılım gösteren verilerde student's t-test ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılmayanlar medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.İntraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda qSOFA skalasına göre bakılan parametrelerin korelasyon analizleri için Pearson Correlation testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinin yorumları şu aralıklara göre yapılmıştır: "0,00–0,19: çok zayıf, 0,20–0,39: zayıf, 0,40–0,59: orta, 0,60–0,79: güçlü, 0,80–1,00: çok güçlü" İntraabdominal sepsis hastalarında ex olma durumuna göre bakılan parametrelere ait cut-off değerlerini bulmak için ROC-Curve analizi uygulanmıştır. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırması için Chi-squared testi ve Fisher's exact testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edilmiştir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma 41 (%54,66) kadın ve 34 (%45,33) erkek olmak üzere toplam 75 olguyla yapılmıştır. İntraabdominal enfeksiyonu olan ve qSOFA skoru 2 veya 3 olan hastalar Grup 1'e, intraabdominal enfeksiyon kaynağı olan ve qSOFA skoru 0 veya 1 olan hastalar Grup 2'ye, sağlıklı kontrol grubu olguları Grup 3'e dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 50.43 ± 21.26 yıl (dağılım aralığı 18-85) olarak gözlenmiştir.

Tablo 4. 1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

Grup		1	2	3	p value
Yaş (median-interquartile range)		62.00-38.00	46.00-35.00	48.00-42.00	0.328
Cinsiyet	Kadın(n,%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	13,(%52)	0.806
	Erkek(n,%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)	12,(%48)	
qSOFA	0	0 (0.0%)	17 (68.0%)	25 (100.0%)	0.000
	1	0 (0.0%)	8 (32.0%)	0 (0.0%)	
	2	14 (56.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	3	11 (44.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ölüm	0	16 (64.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	0.000
	1	9 (36.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lökosit ($10^3/\mu L$) (median-interquartile range)		18.40-12.19	14.56-6.11	7.35-2.39	0.000

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Nötrofil(10^3/µL) (median-interquartile range)	15.23-10.00	11.94-7.09	3.64-1.45	0.000
Nötrofil % (median-interquartile range)	85.80-10.10	82.10-11.10	51.67-15.47	0.000
Lenfosit (10^3/µL) (mean±SD)	1.47±1.16	1.91±1.03	2.17±0.62	0.043
Lenfosit % (median-interquartile range)	7.60-5.90	12.50-7.40	29.79-15.82	0.000
Monosit (10^3/µL) (median-interquartile range)	0.86-0.71	0.68-0.35	0.52-0.42	0.002
Platelet (10^3/µL) (mean±SD)	237.08±122.56	283.28±91.77	272.08±71.55	0.225
Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	12.03±2.14	13.13±2.07	14.78±1.49	0.000
Glukoz (mg/dL) (median-interquartile range)	126-82.00	114.00-43.50	82.15-15.34	0.000
Albümin (g/dL) (median-interquartile range)	3.10-1.21	4.22-0.55	4.40-0.67	0.000
Kreatinin (mg/dL) (median-interquartile range)	0.97-0.76	0.86-0.19	0.80-0.30	0.116
AST (U/L) (median-interquartile range)	41.00-80.50	22.00-20.50	18.42-12.27	0.006

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ALT (U/L) (median-interquartile range)	28.00-36.50	14.00-10.50	34.06-23.67	0.005
Prokalsitonin (ng/mL) (median-interquartile range)	12.00-84.40	0.02-0.07	0.01-0.00	0.000
CRP (mg/L) (median-interquartile range)	208-97.50	58.00-107.50	2.36-2.25	0.000

Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.1.'de verilmiştir. Buna göre ölüm oranı, qSOFA skoru, lökosit, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit, lenfosit yüzdesi, monosit, hemoglobin, glukoz, albumin, AST, ALT, prokalsitonin, CRP parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu anlamlı farklılıklar için yapılan alt grup analizlerindeyse; lökosit için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile gurp 3(sırasıyla p: 0.000, p:0.000) ,lenfosit için grup 1 ile grup 3 (p:0.035), lenfosit% için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile grup 3(sırasıyla p: 0.000, p:0.000), hemoglobin için grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000,p: 0,010), nötrofil için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p: 0.000, p:0.000) , nötrofil% için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p: 0.000, p:0.000), monosit için grup 1 ile grup 3 (p:0,001),hemoglobin için grup 1 ile grup 3 (p:0.001), glukoz için grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000, p:0.000), albümin için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000, p:0.000), AST için grup 1 ile grup 3 (p:0.004),ALT için grup 2 ile grup 3 (p:0.004), prokalsitonin için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 ,grup2 ile grup 3(sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.019), CRP için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.002, p:0.000, p:0.000) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 4. 2. Hastaların gruplara göre çözünür immün kontrol noktası değerleri				
Grup	1	2	3	P value
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL) (median-interquartile range)	3213.01-6582.99	1094.91-1394.73	1079.64-616.77	0.000
s4-1BB (pg/mL) (median-interquartile range)	17.04-30.79	5.30-11.83	22.96-28.86	0.000
sB7.2 (pg/mL) (mean±SD)	111.18±41.52	109.73±38.98	106.56±64.67	0.945
sTGF-β1 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.23-0.97	1.26-0.73	0.64-2.02	0,638
sCTLA-4 (pg/mL) (median-interquartile range)	0.80-7.14	0.55-2.08	1.52-1.65	0.144
sPD-1 (pg/mL) (median-interquartile range)	6.37-11.04	5.77-14.60	5.83-10.40	0.952
sPD-L1 (pg/mL) (median-interquartile range)	83.99-90.27	38.66-33.51	16.62-18.70	0.000
sTim-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	31771.12-46373.71	9574.97-13782.37	12153.22-11133.76	0.000
sLAG-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	653.60-692.00	366.60-458.45	673.74-1310.29	0.441

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

sGalectin-9 (pg/mL) (median-interquartile range)	3340.80-5594.85	1209.80-1163.45	1257.62-4204.82	0.001

Grupların çözünür immün kontrol noktalarına ilişkin sonuçlar Tablo 4.2.'de verilmiştir. Buna göre sCD25 (IL-2Ra), s4-1BB, sPD-L1, sTim-3, sGalectin-9 parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu anlamlı farklılıklar için yapılan alt grup analizlerindeyse; sCD25 (IL-2Ra) için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000, p:0.000), s4-1BB için grup 1 ile grup 2, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.006,p:0.000), sPD-L1 için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.047, p:0.000, p:0.003), sTim-3 için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 (sırasıyla p:0.001, p:0.001), sGalectin-9 için grup 1 ile grup 2, (p:0.001) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 4. 3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri

Ex		0	1	p value
Yaş (median-interquartile range)		58.00-37.00	60.00-38.00	0.152
Cinsiyet	Kadın(n,%)	21,(%51.2)	7,(%77.8)	0,266
	Erkek(n,%)	20,(%48.8)	2,(%22.2)	
qSOFA	0	17,(%41.5)	0,(%0,0)	0,000
	1	8,(%19,5)	0,(%0,0)	
	2	14,(%34,1)	0,(%0,0)	
	3	2,(%4,9)	9,(%100,0)	
Lökosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		16.41-6.07	7.95-15.92	0.152

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Nötrofil(10^3/µL) (median-interquartile range)	14.20-5.83	7.07-13.66	0.220
Nötrofil % (median-interquartile range)	84.60-8.00	89.50-13.20	0.168
Lenfosit (10^3/µL) (mean±SD)	1.84±1.03	1.03±1.25	0.047
Lenfosit % (median-interquartile range)	9.60-7.10	6.80-11.35	0.343
Monosit (10^3/µL) (median-interquartile range)	0.77-0.46	0.38-0.61	0.002
Platelet (10^3/µL) (mean±SD)	271.58±102.60	208.22±131.63	0.117
Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	12.91±2.19	11.08±1.18	0.002
Glukoz (mg/dL) (median-interquartile range)	117.00-43.50	147.00-89.50	0.201
Albümin (g/dL) (median-interquartile range)	4.04-1.02	2.59-0.88	0.000
Kreatinin (mg/dL) (median-interquartile range)	0.87-0.22	0.88-1.31	0.862
AST (U/L) (median-interquartile range)	23.00-22.50	55.00-126.00	0.138

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ALT (U/L) (median-interquartile range)	15.00-22.50	16.00—218.50	0.941
Prokalsitonin (ng/mL) (median-interquartile range)	0.20-4.08	32.00-80.55	0.000
CRP (mg/L) (median-interquartile range)	124.00-144.0	289.00-87.00	0.000

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma durumlarına göre demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.3.'te verilmiştir. Buna göre qSOFA skoru, lenfosit, monosit, hemoglobin, albumin, prokalsitonin ve CRP değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4. 4. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri

Ex	0	1	P value
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL) (median-interquartile range)	1321.04-1588.17	6319.79-8027.99	0.000
s4-1BB (pg/mL) (median-interquartile range)	7.78-18.86	24.03-55.10	0.030
sB7.2 (pg/mL) (mean±SD)	110.14±39.29	111.89±44.85	0.907

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

sTGF-β1 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.23-0.91	1.32-0.98	0.455
sCTLA-4 (pg/mL) (median-interquartile range)	0.79-3.67	0.54-12.03	0.882
sPD-1 (pg/mL) (median-interquartile range)	5.31-10.07	11.18-32.95	0.107
sPD-L1 (pg/mL) (median-interquartile range)	45.43-57.27	119.67-107.85	0.004
sTim-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	13425.58-17223.62	47048.59-70780.13	0.005
sLAG-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	570.40-518.15	716.80-580.00	0.145
sGalectin-9 (pg/mL) (median-interquartile range)	1462.30-1425.10	8077.30-6701.00	0.000

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerlerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.4.'te verilmiştir. Buna göre sCD25 (IL-2Ra) , s4-1BB, sPD-L1, sTim-3, sGalectin-9 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 4. 5. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri				
Ex		0	1	p value
Yaş (median-interquartile range)		62.00-36.00	60.00-38.00	0.388
Cinsiyet	Kadın(n,%)	8,(%50.00)	7,(%77,8)	0,229
	Erkek(n,%)	8,(%50.00)	2,(%22,2)	
qSOFA	0	0,(%0,00)	0,(%0,00)	0,000
	1	0,(%0,00)	0,(%0,00)	
	2	14,(%87,50)	0,(%0.00)	
	3	2,(%12.50)	9,(%100.00)	
Lökosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		18.91-8.61	7.95-15.92	0.020
Nötrofil (10^3/µL) (median-interquartile range)		15.85-6.59	7.07-13.66	0.043
Nötrofil % (median-interquartile range)		85.60-7.33	89.50-13.20	0.598
Lenfosit (10^3/µL) (mean±SD)		1.72±1.07	1.03±1.25	0.159
Lenfosit% (median-interquartile range)		7.95-4.23	6.80-11.35	1.000
Monosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		1.09-0.56	0.38-0.61	0.000
Platelet (10^3/µL) (mean±SD)		253.31±118.37	208.22±131.63	0.389

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	12.56±2.39	11.08±1.18	0.052
Glukoz (mg/dL) (median-interquartile range)	122.00-55.50	147.00-89.50	0.251
Albümin (g/dL) (median-interquartile range)	3.27-1.04	2.59-0.88	0.005
Kreatinin (mg/dL) (median-interquartile range)	0.98-0.53	0.88-1.31	0.760
AST (U/L) (median-interquartile range)	26.00-55.25	55.00-126.00	0.388
ALT (U/L) (median-interquartile range)	29.00-30.75	16.00-218.50	0.718
Prokalsitonin (ng/mL) (median-interquartile range)	5.28-45.09	32.00-80.55	0.074
CRP (mg/L) (median-interquartile range)	194.00-98.50	289.00-87.00	0.002

Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.5.'te verilmiştir. Buna göre qSOFA skoru, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, albumin, CRP değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4. 6. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri

Ex	0	1	P value
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL) (median-interquartile range)	2355.26-4349.79	6319.79-8027.99	0.023

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

s4-1BB (pg/mL) (median-interquartile range)	15.89-25.13	24.03-55.10	0.419
sB7.2 (pg/mL) (mean±SD)	110.79±41.06	111.89±2011.91	0.951
sTGF-β1 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.10-0.98	1.32-0.98	0.637
sCTLA-4 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.74-7.90	0.54-12.03	0.846
sPD-1 (pg/mL) (median-interquartile range)	4.16-9.19	11.18-32.95	0.108
sPD-L1 (pg/mL) (median-interquartile range)	68.37-74.84	119.67-107.85	0.108
sTim-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	24995.25-23496.63	47048.59-70780.13	0.108
sLAG-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	620.90-993.60	716.80-580.00	0.487
sGalectin-9 (pg/mL) (median-interquartile range)	2026.30-1875.35	8077.30-6701.00	0.000

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İntraabdominal sepsis hastaları içerisinde ex olan hastalarla ex olmayan hastaların çözünür immün kontrol noktası değerlerine yönelik yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir. (Tablo 4.6.) Buna göre sCD25 (IL-2Ra) , sGalectin-9 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4. 7. Grup 1 hastalarında ex olma durumlarına göre sensivite, spesifite ve cut-off değerleri			
	Sensivite	Spesifite	Cut-off
Lökosit ($10^3/\mu L$)	%75	%66	17.62
Monosit ($10^3/\mu L$)	%93.8	%88.9	0.72
Nötrofil ($10^3/\mu L$)	%93.8	%55.6	9.63
Albümin (g/dL)	%87.5	%77.8	2.74
CRP (mg/L)	%77.8	%81.3	243
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL)	%77.8	%75	4838.16
sGalectin-9 (pg/mL)	%77.8	%93.8	6272.60

ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri incelendiğinde; lökosit, nötrofil yüzdesi, monosit, albümin, CRP, CD25 ve sGalectin-9 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ayırım gücüne sahip olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu parametreler için belirlenen cut-off değerleri ile sensitivite ve spesifisite oranları ayrıntılı olarak sunulmuştur.(Tablo 4.7.)

Tablo 4. 8. Tüm gruplar için qSOFA skorlarına göre korelasyon değerleri		
	r değeri	p değeri
Yaş	0.201	0.084
WBC	0.421	0.000
Nötrofil	0.482	0.000

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Nötrofil %	0.610	0.000
Lenfosit	-0.339	0.003
Hgb	-0.473	0.000
PLT	-0.225	0.053
Lenfosit%	-0.582	0.000
Monosit	0.234	0.043
Albümin	-0.730	0.000
CRP	0.862	0.000
AST	0.348	0.002
ALT	0.283	0.014
Glukoz	0.403	0.000
Kreatinin	0.332	0.004
Prokalsitonin	0.582	0.000
sCD25 (IL-2Ra)	0.547	0.000
sCTLA-4	0.301	0.009
sPD-L1	0.628	0.000
sTim-3	0.517	0.000
sGalectin-9	0.489	0.000
4-1BB	0.155	0.183
B7.2	0.000	0.999
TGF-β1	0.098	0.402

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

PD-1	0.105	0.369
LAG-3	0.070	0.551

qSOFA skoruna göre korelasyon analizleri gösterilmiştir.(Tablo 4.8.) qSOFA skoru arttıkça CRP, prokalsitonin, nötrofil yüzdesi, sPD-L1, sTim-3, sCD25 ve sGalectin-9 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ($p<0.05$). qSOFA skoru arttıkça albümin, lenfosit yüzdesi ve hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir ($p<0.05$).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen bulgular, çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin sepsis ve immün yanıt düzenlenmesi bağlamında potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedefler olarak önemini ortaya koymaktadır. Bulguların değerlendirilmesi, hem mevcut literatürle karşılaştırma yapılmasına hem de gelecekteki araştırmalar için yeni hipotezlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Son yıllarda immün kontrol noktaları, özellikle PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 ekseninde kanser immünoterapilerinde çığır açan sonuçlara yol açmıştır. Bununla birlikte, çözünür formların (sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4 vb.) biyolojik işlevleri ve klinik anlamı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde, çözünür moleküllerin hem bağışıklık aktivasyonunu destekleyebildiği hem de bağışıklık yanıtını baskılayabildiği rapor edilmektedir. Bu çift yönlü etkinin, hastalıkların prognozu ve tedavi yanıtı üzerinde belirleyici olabileceği öne sürülmektedir. İntra-abdominal sepsis (İAS), sepsis nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve yaklaşık %30 gibi yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki sepsis vakalarının büyük bir kısmının intra-abdominal enfeksiyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (49,54). Literatürde sepsis tablosunda beyaz küre sayısının en sık incelenen parametre olmakla birlikte tanısal değerinin kısıtlı olduğu, zira sepsisin hem belirgin lökositoz hem de lökopeni ile seyredebildiği bildirilmektedir. Başka bir deyişle, yüksek anormal WBC değeri enfeksiyon varlığını düşündürse de normal bir WBC, ciddi enfeksiyonu dışlamaz ve hastalığın ciddiyetini tek başına yansıtmayabilir (146). Çalışmamızda lökosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Post-hoc analizler, Grup 1 ve Grup 2'nin Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek lökosit değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmamızdaki qSOFA ile pozitif korelasyon gösteren WBC değerleri literatür verisiyle uyuşmaktadır. Enfeksiyon varlığında lökopeni gelişmesinin, lökositoza kıyasla daha yüksek mortalite riski taşıdığı farklı çalışmalarda da bildirilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında yapılan alt grup analizinde, yaşamını yitiren hastaların lökosit değerleri anlamlı düşük saptanmıştır. Tanaka ve arkadaşlarının ağır sepsis hastalarını incelediği bir çalışmada da <4.000/mm^3 gibi belirgin lökopeni gelişen olgularda 28 günlük mortalitenin, lökositozlu olgulara göre daha yüksek olduğu ve bu lökopenik hastalarda inflamatuvar mediyatörlerin daha da yükseldiği gösterilmiştir(148) . Bizim çalışmamızda Grup 1 hastaları dikkate alındığında, lökosit sayısı için belirlenen eşik değer 17.62 (10^3/μL) olarak bulunmuştur. Bu cut-off değerinin altındaki lökosit

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

seviyeleri, Grup 1 hastalarında ölüm gelişimini öngörmede %75 duyarlılık ve %66 özgüllük ile ilişkilidir. Enfeksiyon şiddeti arttıkça nötrofil sayısında artış olmaktadır(149). Bizim çalışmamızda da nötrofil değerleri Grup 1 ve 2 vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda nötrofil sayısı ile qSOFA arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunması da literatürle uyuşmaktadır. Daha önce değindiğimiz Bosch ve arkadaşlarının ICU hastalarında yaptığı çalışmada lökopeninin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir(147). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında yaşamını yitiren hastaların nötrofil değerleri literatürle uyumlu bir şekilde anlamlı düşük saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde nötrofil sayısı için 9.63 (10^3/µL) değerini mortaliteyi öngörmede optimal eşik (cut-off) değeri olarak belirlenmiştir. Söz konusu cut-off için duyarlılık %93.8, özgüllük %55.6 olarak bulunmuştur. Genel olarak bulgularımız nötrofil artışının sistemik inflamatuvar yanıta eşlik ettiğini ortaya koyarak mevcut bilgileri desteklemektedir. Sepsis gruplarında artmış nötrofil yüzdesi ve mutlak nötrofil sayısı, enfeksiyona karşı medüller cevabı yansıtan bir belirti olarak tanımlanmıştır(150). Bizim çalışmamızda da nötrofil yüzdesi Grup 1 ve 2 hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek ve qSOFA skoruyla pozitif korole bulunmuştur. Sepsis hastalarında immün sistem baskılanması sonucunda lenfositlerde apoptoz görüldüğü ve lenfosit sayısının erken dönemde azaldığı literatürde bildirilmektedir . Lenfosit sayısındaki bu düşüş, daha ağır klinik seyirli hasta gruplarında sıkça gözlemlenmiştir. (151). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede düşük lenfosit saptanmıştır. Aynı şekilde qSOFA skoru ile lenfosit değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Jahanshir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lenfopenik sepsisli hastalarda 28-gün mortalitesinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve lenfositopeninin mortalite için bağımsız öngördürücü olduğu bulunmuştur (152). Benzer şekilde Huang ve arkadaşları da hayatta kalanlarda lenfosit sayısının belirgin yüksek olduğunu rapor etmiştir (153). Çalışmamızda Grup 1 ve 2 içerisinde yaşamını yitiren hastaların lenfosit değerleri anlamlı düşük saptanmıştır. Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular, sepsiste lenfositopeninin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmaları destekler niteliktedir . Literatürde Zahorec ve ark.'nın da gösterdiği gibi lenfosit yüzdesi sepsis ve SIRS durumlarında belirgin biçimde azalma eğilimindedir; hastalık şiddeti arttıkça lenfosit düzeyi daha da düşmektedir(154) . Çalışmamızda da literatür bilgisiyle uyumlu şekilde Grup 1 ve 2 serilerinde Grup 3'e göre anlamlı derece düşük lenfosit yüzdesi saptanmıştır ve lenfosit

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

yüzdesi ile qSOFA skoru anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Chung ve ark. Yaptığı bir çalışmada monosit sayısının enfeksiyon durumunda arttığı fakat yaşamını yitiren hastalarda monositopeni görüldüğü belirtilmiştir (155). Çalışmamızda Grup 1'de Grup 3'e göre yüksek monosit değerleri görülmesi, monosit değerinin qSOFA ile pozitif korelasyon göstermesi, Grup 1 ve Grup 1+2 içerisindeki yaşamını yitiren hastalarda anlamlı düşük seviyede monosit görülmesi literatürdeki bulgularla uyumludur. Grup 1 hastaları için yapılan ROC analizinde monosit için 0.72 kesme değerinde duyarlılık %93.8, özgüllük %88.9 olarak bulunmuştur. Monosit hakkındaki bulgularımız genel olarak literatür verileriyle uyumludur. Wang ve ark. tarafından yapılan 16400 hastanın dahil edildiği bir analizde trombositopeninin 28 günlük mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (156). Çalışmamızda trombosit sayısı gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlanmıştır. Ekregbesi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sepsis hastalarının büyük çoğunluğunda hastaneye yatışta ve takip eden günlerde anemi geliştiği bildirilmektedir (157). Ayrıca düşük hemoglobin değerlerinin sepsis hastalarında mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür(158). Çalışmamızda da Grup 1 ve 2 hastalarının Grup 3'e göre istatistiksel anlamlı olarak düşük hemoglobin değerlerine sahip olduğu görülmüş olup hemoglobin değerleriyle qSOFA arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Grup 1+2 hastaları içerisinde beklendiği üzere yaşamını yitirenlerin hemoglobin değeri hayatta kalanlardan anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Leonidou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ciddi sepsis olgularının yaklaşık yarısında hiperglisemi geliştiği ve glukoz yüksekliğinin organ yetmezliği skoru (SOFA) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(159). Shigeki ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada diyabeti olan ve olmayan sepsis hastalarında serum glukoz düzeylerinin mortaliteye etkisi araştırılmış, sadece serum glukozu 300 (mg/dL) üzeri olan ve diyabeti olmayan hastalarda mortaliteyle ilişkili bulunmuştur(160). Diğer glukoz seviyelerinde ne diyabetik ne de diyabetik olmayan hastalarda mortalite ilişkisi bulunmamıştır. Bu da sepsiste tek bir glukoz değerinin mortaliteyi öngörmede oldukça kısıtlı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda Grup 1 glukoz değerleri Grup 2 ve 3'e göre anlamlı yüksek bulunmuş olup glukoz ile qSOFA arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Gruplar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ki belirttiğimiz çalışmada da ancak çok spesifik bir grupta mortalite ile ilişkilendirilmiş olup diğer çoğunluk hasta grubunda mortalite ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Literatürde serum

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

albümin düzeyi ile SOFA skoru arasında belirgin negatif bir korelasyon rapor edilmiş; albüminin sepsis şiddetini belirlemede güvenilir bir gösterge olduğu vurgulanmıştır(161). Aynı şekilde literatürde düşük serum albümin seviyelerinin sepsiste artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve hipoalbümineminin intraabdominal sepsis hastalarında mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğu bildirilmiştir(162,163). Çalışmamızda Grup 1 albümin değerlerinin ile Grup 2 ve 3 verilerinden anlamlı düşük olduğu tespit edilmiş ve albümin düzeyi ile qSOFA skoru arasında da güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. Grup 1 ve Grup 1+2 içerisindeki yaşamını yitiren olgularda albumin seviyesinin sağ kalanlara kıyasla anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Albümin için ~2.74 g/dL düzeyi, mortaliteyi öngörmede %87.5 duyarlılık ve %77.8 özgüllükle kritik bir eşik olarak hesaplanmıştır. Bulgularımız literatürdeki verilerle beraber albüminin sepsis tanı ve prognoz tahmini açısından değerli bir parametre olduğunu göstermektedir. Literatürde, sepsis sırasında akut böbrek hasarına bağlı kreatinin yükselmesinin mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (164). Bizim verilerimizde qSOFA ile anlamlı pozitif korelasyon saptansa da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta gruplarının kısıtlılığına ve hasta popülasyonunun intraabdominal sepsise spesifik seçilmesine bağlanmıştır. Literatürde sepsis sırasında hepatoselüler hasara bağlı olarak AST'nin yüksek görüldüğü rapor edilmiştir (165). Choi ve arkadaşlarının çalışmasında AST değeri yaşamını yitiren hastalarda yüksek saptanmış olup AUROC değeri 0.55 saptanmıştır(166). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarının serum AST düzeyleri literatür verisiyle uyumlu olarak Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek ve qSOFA skoruyla pozitif korele görülmüştür. Ancak yaşamını yitiren hastalarda AST değerleri sağkalanlarla anlamlı farklılık göstermemiştir. Genel olarak verilerimiz literatürle paralellik gösterse de mortaliteyi öngörmede farklılık göstermektedir. Bu durum veri grubumuzun küçüklüğün ve hasta popülasyonunun izole intraabdominal cerrahi patolojiler içeren hastalar olmasına bağlanmıştır. Rasuli ve ark. yaptığı çalışmada ALT değerleri septik hastalarda yüksek görülmüştür(165). Choi ve ark. yaptığı çalışmadaysa septik hastalarda ALT mortaliteyle ilişkisiz görülmüştür(166). Bizim verilerimizde Grup 2 hastalarında ALT değeri grup 3'den yüksek ve qSOFA ile pozitif korole görülmüştür.Ayrıca ALT değeri mortalite ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Bourika ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada peritonit olgularında sepsis gelişen hastaların CRP düzeyleri, yalnızca SIRS bulguları olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (167). Aynı şekilde literatürde CRP yüksekliği sepsis ve intraabdominal

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

enfeksiyonlarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(168). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarının CRP düzeyleri, Grup 2 ve Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek ve qSOFA ile pozitif korole izlendi. Grup 1 ve Grup 1+2 içerisinde yapılan karşılaştırmalarda yaşamını yitiren olguların CRP düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı seviyede yüksek görüldü. Bu bağlamda çalışmamız literatür verileriyle paralel olarak CRP'nin sepsisteki önemini vurgulamaktadır. Prokalsitonin sepsis tanısında önemli bir biyobelirteçtir ve yüksek prokalsitonin seviyelerinin organ disfonksiyon skorları ve mortalite riskiyle pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (169). Çalışmamızda da Grup 1 ve 2 hastalarında prokalsitonin Grup 3'e göre anlamlı yüksek gelmiş ve qSOFA ile pozitif korelasyon göstermiştir. Aynı şekilde Grup 1+2 içerisinde yaşamını yitiren hastalarda prokalsitonin anlamlı yüksek görülmüştür. Verilerimiz literatürle uyuşmakta olup prokalsitoninin sepsis tanı ve mortaliteyi öngörmede etkili bir parametre olduğunu desteklemektedir. Literatürde sCD25 değerlerinin sepsis hastalarında hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği, yaşamını yitiren hastalarda daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (170). Hatta bir çalışmada sCD25'in enfektif olmayan organ yetmezliği, sepsis ve septik şok hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (171).Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında Grup 2 ve 3'e göre daha yüksek sCD25 değerleri bulunmuş ve qSOFA skoruyla anlamlı korelasyon izlenmiştir. Grup 1 ve Grup 1+2 içerisinde yaşamını yitiren hastalarda sCD25 değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. ROC analizinde sCD25 için duyarlılık %77.8, özgüllük %75, cut-off 4838.16 saptanmıştır. Verilerimiz literatürde de görüldüğü gibi enfeksiyon şiddeti arttıkça sCD25 değerlerinin yükseldiğini ve kötü prognozu tahmin etmede işe yarar bir parametre olduğunu göstermektedir. s4-1BB için literatürde sepsis ilişkili yapılan bir çalışmada yoğun bakımdaki septik ve enfektif hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseklik bulunmuş olup mortaliteyle ilişkili görülmüştür (172). Bizim çalışmamızda Grup 2 hastaları Grup 3'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda Grup 1+2 hastalarında yaşamını yitirenlerin s4-1BB değerleri sağ kalanlara oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Genel olarak verilerimiz literatür verileriyle uyumlu gözlenmiştir. Jeannin ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada, sB7.2(sCD86)'nin hücre yüzeyinden kopan pasif bir ürün olmadığı; dinlenimdeki monositler tarafından alternatif mRNA splicing yoluyla aktif biçimde salgılanan, biyolojik olarak fonksiyonel bir kostimülatör molekül olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, hücresel aktivasyon ve inflamasyon sırasında sB7.2 üretiminin baskılandığı,

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

buna karşın membran bağlı B7.2 ekspresyonunun arttığı ortaya konmuştur(173). Bu durumun sepsis gibi yoğun inflamatuvar ve hücresel aktivasyonun ön planda olduğu klinik tablolarda, dolaşımdaki sB7.2 düzeylerinin hastalık şiddetiyle paralel artış göstermemesini açıklayabilmektedir. Ayrıca sB7.2'nin temel fonksiyonunun, CD28 ve CTLA-4 yolakları üzerinden özellikle hafıza T hücrelerinin yeniden aktivasyonunu desteklemek olduğu; akut, hızlı progresyon gösteren sepsis tablosunda ise bu ince ayar mekanizmasının klinik prognozu doğrudan yansıtmayabileceği öne sürülmektedir (173). Nitekim sepsisteki eşzamanlı hiper-inflamasyon ve immünsüpresyon fazları göz önüne alındığında, lokal hücresel B7.2 ekspresyonundaki değişimlerin dolaşımdaki soluble forma birebir yansımaması beklenen bir durumdur. Sepsis ile alakalı doğrudan sB7.2 ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışma değerlendirildiğinde sB7.2(sCD86)'nin intraabdominal sepsiste prognostik bir biyobelirteçten ziyade, immün yanıtın düzenleyici ve dengeleyici bir bileşeni olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamız sB7.2(sCD86)'nin sepsisteki sınırlı klinik değerini göstererek literatüre katkı sağlamaktadır. Yoğun bakıma septik şok nedeniyle interne edilen hastalarda ARDS-(sTGF-β1) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada yoğun bakıma internasyon sırasında hastalardan alınan kanlarda ARDS'li veya ARDS'siz hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fakat 7. gün alınan kanlarda ARDS'li hastalarda anlamlı yükseklik bulunmuştur(174). Bizim çalışmamızda da sTGF-β1 değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Preoperatif alınan tek kan örneğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması literatürdeki örnekle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bahsedilen çalışmada da başvuru esnasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış, 7 gün sonra gruplar arasında anlamlı farklılık ve mortalite açısından anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Verilerimiz ve literatür göz önüne alındığında sTGF- β1'in sepsis tanı ve prognoz açısından değerinin belirlenmesi için devam eden ölçümler yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda çalışmamız literature yapılacak çalışmalar için yol gösterici olmaktadır. Literatürde sCTLA-4 ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında sCTLA-4 açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. sCTLA-4 değerleri qSOFA skoruyla anlamlı korelasyon göstermiştir. Literatürde sCTLA-4'ün başlıca Treg hücrelerinden kaynaklandığı ve Th1 yanıtlarını baskılayıp Th2 yanıtını desteklediği bildirilmiştir (175). Bu bağlamda sCTLA-4'ün sepsis şiddetine paralel olarak, dolayısıyla qSOFA skoruna paralel olarak artmasının sepsisin

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

immünsüpresyon fazıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamız sepsis-sCTLA-4 bağlamında literatürdeki boşluğu doldurmaktadır. Literatürde sepsis vakalarında sPD-1 düzeylerinin klinik değerine ilişkin veriler sınırlı olup, sonuçlar tutarsızdır. Zhao ve ark. şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında sPD-1 düzeylerinin sepsis şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini ve 28 günlük mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bildirmiştir (176). Buna karşın, Wilson ve ark. tarafından yapılan bir pilot çalışmada sepsis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında sPD-1 seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (177). Çalışmamızda Grup1-2-3 arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup aldığımız sonuçlar Wilson ve ark. tarafından yapılan çalışmayla uyumlu görülmüştür. sPD-1'in sepsis tanı ve prognoz üzerindeki değeri tartışmalı olup üzerine daha çok çalışılmaya ihtiyaç vardır. Liu ve arkadaşları, sepsiste sPD-L1 seviyelerinin sağ kalanlara kıyasla ölenlerde belirgin şekilde yüksek olduğunu ve 28 günlük mortaliteyi APACHE-II ile SOFA skorlarına benzer öngörü gücüyle tahmin ettiğini rapor etmiştir(178). Ayrıca Zeng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sPD-L1'in sepsiste yükseldiği ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalşmamızda da gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüş ve qSOFA skoru ile sPD-L1 anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca Grup 1+2 içerisinde yaşamını yitirenlerde sPD-L1 değeri anlamlı yüksek görülmüştür. Genel olarak verilerimiz literatür ile uyumlu olup intraabdominal sepsiste de genel sepsis hastalarındaki gibi tanı ve prognoz tahmininde sPD-L1'in etkili bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. sLAG-3 ise LAG-3'ün hücrelerden salgılanan formudur ve dendritik hücreler, B ve T hücrelerce üretilir. İnsan sLAG-3'ün monosit-dendritik hücre farklılaşmasını engelleyerek immün yanıtı baskılayıcı yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (179). Ancak literatürde sepsis ve sLAG-3 ilişkisiyle alakalı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda gruplar arası sLAG-3 değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Gruplar arası sLAG-3 farklılığı bulunmaması, sepsisin karmaşık pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar süreçler içermesi ve bireyler arası geniş varyasyon gibi nedenlere bağlanabilir (180). Ayrıca, sLAG-3 bir denge molekülü olduğundan tek zamanlı ölçümle özellikle akut sepsis evresinde belirgin değişim saptanamayabilir. Sonuç olarak eldeki veriler, sLAG-3'ün anlık ölçümünün intraabdominal sepsis veya enfeksiyon tanısında gücünün kısıtlı olduğunu göstermektedir. Daha çok hasta ile seri ölçümler yapılarak anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde soluble LAG-3 molekülünün sepsis ile ilişkisi çalışılmamış olup bulgularımız bu açıdan literatüre katkıda bulunmaktadır. Ren

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada septik şoktaki hastalarda sepsis ve şiddetli sepsisteki hastalara göre yüksek sTim-3 değerleri tespit edilmiştir. Yaşamını yitiren hastalarda da sTim-3 değerleri sağ kalanlardan anlamlı yüksek tespit edilmiştir. (181). Bizim çalışmamızdaysa beklendiği gibi Grup 1 değerleri Grup 2 ve 3'e göre anlamlı yüksek görülmüş, sTIM-3 değerleri qSOFA skoruna göre pozitif korelasyon göstermiştir. Grup 1+2 hastaları içerisinde yaşamını yitirenlerde sağ kalanlara kıyasla anlamlı yükseklik görülmüştür. Çalışmamız sTim-3'ün intraabdominal sepsis tanısında ve prognoz tahmininde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Gal-9 seviyeleri enfeksiyon dışı organ yetmezliği grubuna göre sepsisli ve sepsik şoklu hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Yaşamını yitiren hastalar sağ kalanlara göre anlamlı derecede yüksek Gal-9 seviyelerine sahip görülmüştür. Yine aynı çalışmada Gal-9'un SOFA ile korelasyonu rapor edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda da literature uygun şekilde sGal-9 seviyeleri Grup 1 hastalarında Grup 2'ye göre yüksek bulunmuş ,sGal-9 ile qSOFA arasında pozitif korelasyon izlenmiş, Grup 1 ve Grup 1+2 hastaları içerisinde yaşamını yitirenlerde sağ kalanlara göre anlamlı yükseklikte sGal-9 tespit edilmiştir. sGal-9 için 6272,6 ng/L kesme değeri %77,8 duyarlılık ve %93,8 özgüllük ile hesaplanmıştır. Çalışmamız literatürdeki verilerle uyumlu olup sGal-9'un intraabdominal sepsis hastalarındaki tanı ve prognoz öngörmede faydalı olduğunu göstermektedir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada intraabdominal sepsisli hastalara (Grup 1), intraabdominal enfeksiyonlu ancak sepsis gelişmemiş hastalara (Grup 2) ve sağlıklı bireylere (Grup 3) ait klasik laboratuvar parametreleri ile çözünür immün kontrol noktası molekülleri birlikte değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, özellikle lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, albümin, CRP, prokalsitonin ve glukoz gibi rutin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin intraabdominal sepsisin şiddeti ve mortalitesi ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu ve qSOFA skoru ile paralel değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Albümin, monosit, CRP ve nötrofil için hesaplanan cut-off değerleri, bu parametrelerin intraabdominal sepsiste prognostik değerlendirmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çözünür immün kontrol noktalarından sCD25, sPD-L1, sTIM-3 ve sGalectin-9 düzeylerinin intraabdominal sepsiste belirgin olarak yükseldiği, qSOFA skoru ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve mortalite ile ilişki sergilediği saptanmıştır. Bu yönüyle söz konusu moleküller, intraabdominal sepsiste hem hastalık şiddetinin hem de kötü klinik sonucun potansiyel biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın sB7.2, sLAG-3, sCTLA-4, sPD-1 ve sTGF-β1 gibi bazı çözünür moleküllerin tanısal ve prognostik değerinin sınırlı olduğu, en azından tek zamanlı ölçümle klinik ayrım gücünün düşük kaldığı görülmüştür.

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları; hasta sayısının görece az olması ve değerlendirmelerin yalnızca preoperatif dönemde alınan tek kan örneği üzerinden yapılmış olmasıdır. Bu nedenle özellikle çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin zamana bağlı dinamik değişimleri, tedavi yanıtı ve uzun dönem prognoz ile ilişkileri gösterilememiştir. Daha geniş hasta serilerinde, seri ölçümlerle desteklenen çok merkezli çalışmaların bu bulguları doğrulaması ve söz konusu biyobelirteçlerin klinik kullanımdaki yerini netleştirmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Peksöz R, Ağırman E, Şentürk F, Albayrak Y, Atamanalp SS. A Focus on Intra-Abdominal Sepsis with Biomarkers: A Literature Review. Eurasian J Med [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];54(Suppl1):S66–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36655448/
2. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Malangoni M, Moore EE, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. World Journal of Emergency Surgery [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2025 Nov 24];9(1):22-. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-7922-9-22
3. Sari MI, Ilyas S. The Expression Levels and Concentrations of PD-1 and PD-L1 Proteins in Septic Patients: A Systematic Review. Diagnostics 2022, Vol 12, Page 2004 [Internet]. 2022 Aug 19 [cited 2025 Nov 24];12(8):2004. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/12/8/2004/htm
4. Lange A, Sundén-Cullberg J, Magnuson A, Hultgren O. Soluble B and T Lymphocyte Attenuator Correlates to Disease Severity in Sepsis and High Levels Are Associated with an Increased Risk of Mortality. PLoS One [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 20];12(1):e0169176. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169176
5. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Mar 3];25(1):83–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268796/
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest [Internet]. 1992 [cited 2025 Mar 3];101(6):1644–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303622/
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];31(4):1250–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682500/
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Mar 3];43(3):304–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Mar 3];47(11):1181–247. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599691/
11. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. J Clin Med [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Mar 3];12(9):3188. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10179263/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2025 Mar 3];315(8):775. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4910392/
13. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2025 Mar 3];395(10219):200–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954465/
14. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hanci V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. Crit Care [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2025 Mar 3];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656714/
15. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. Chest [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];150(6):1251–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27615024/
16. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2025 Mar 3];369(9):840–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984731/
17. Ferngren G, Yu D, Unalan-Altintop T, Dinnétz P, Özenci V. Epidemiological patterns of candidaemia: A comprehensive analysis over a decade. Mycoses [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Mar 3];67(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38682399/
18. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. Crit Care Med [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 3];36(7):1993–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18552702/
19. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, editor. N Engl J Med [Internet]. 2015 Oct 8 [cited 2025 Mar 3];373(15):1445–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26444731/
20. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Eur Respir Rev [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 3];29(157):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699026/
21. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];34(2):71–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492864/
22. Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 3];4(FEB). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293557/
23. Mendu ML, Zager S, Gibbons FK, Christopher KB. Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill. Crit Care Med [Internet]. 2012 May [cited 2025 Mar 3];40(5):1427–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511126/
24. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

25. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];101(7):409–18. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0401/p409.html
26. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 3];29(4):500–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794044/
27. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nature Reviews Nephrology 2023 19:6 [Internet]. 2023 Feb 23 [cited 2025 Mar 3];19(6):401–17. Available from: https://www.nature.com/articles/s41581-023-00683-3
28. Ito H, Hosomi S, Koyama Y, Matsumoto H, Imamura Y, Ogura H, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: A Mini-Review of Inflammation in the Brain and Body. Front Aging Neurosci [Internet]. 2022 May 27 [cited 2025 Mar 3];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711904/
29. Iba T, Arakawa M, Levy JH, Yamakawa K, Koami H, Hifumi T, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin. Clin Appl Thromb Hemost [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 3];24(7):1020–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695178/
30. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 3];104(4):573–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505253/
31. Woznica EA, Inglot M, Woznica RK, Lysenko L. Liver dysfunction in sepsis. Adv Clin Exp Med [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];27(4):547–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558045/
32. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2025 Mar 3];2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117397/
33. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Mar 3];50(1):23–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480440/
34. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2025 Mar 3];43(3):567–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479113/
35. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2013 May [cited 2025 Mar 3];13(5):426–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375419/
36. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Mar 3];15(5):581–614. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932591/
37. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. Cleve Clin J Med [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Mar 3];87(1):53–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990655/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

38. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Mar 3];54(11):4851–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733044/
39. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. Heart Lung [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Mar 3];45(5):454–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340006/
40. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. N Engl J Med [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2025 Mar 3];369(13):1243–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066745/
41. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA [Internet]. 2013 Nov 6 [cited 2025 Mar 3];310(17):1809–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108515/
42. Chaudhuri D, Herritt B, Lewis K, Diaz-Gomez JL, Fox-Robichaud A, Ball I, et al. Dosing Fluids in Early Septic Shock. Chest [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];159(4):1493–502. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058814/
43. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M, De Backer D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. Intensive Care Med [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 3];48(2):148–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910228/
44. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Crit Care Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];48(12):1862–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009098/
45. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. Intensive Care Med [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];42(4):542–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891677/
46. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Mar 3];199(9):1097–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704260/
47. Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. Am J Emerg Med [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];54:287–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227959/
48. De Monnin K, Terian E, Yaegar LH, Pappal RD, Mohr NM, Roberts BW, et al. Low Tidal Volume Ventilation for Emergency Department Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis on Practice Patterns and Clinical Impact. Crit Care Med [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Mar 3];50(6):986–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120042/
49. Park CH, Lee JW, Lee HJ, Oh DK, Park MH, Lim CM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with sepsis caused by intra-abdominal infection in the intensive care unit: a post-hoc analysis of a prospective cohort study in Korea. BMC Infect Dis [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];22(1):1–11. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07837-x

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

50. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. Drugs [Internet]. 2005 Sep 17 [cited 2025 Mar 4];65(12):1611–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200565120-00002
51. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. J Chemother [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 3];21 Suppl 1(SUPPL. 1):3–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622444/
52. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2019 May 15 [cited 2025 Mar 3];404(3):257–71. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-019-01752-7
53. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2025 Mar 3];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702076/
54. Kirkpatrick AW, Coccolini F, Tolonen M, Minor S, Catena F, Gois E, et al. The unrestricted global effort to complete the COOL trial. World Journal of Emergency Surgery 2023 18:1 [Internet]. 2023 May 11 [cited 2025 Mar 3];18(1):1–18. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-023-00500-z
55. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. Intensive Care Med [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];45(12):1703–17. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05819-3
56. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World Journal of Emergency Surgery 2016 11:1 [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2025 Mar 3];11(1):1–32. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-016-0089-y
57. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. World J Emerg Surg [Internet]. 2014 May 14 [cited 2025 Mar 4];9(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883079/
58. Van Ruler O, Kiewiet JJS, Van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Mar 4];31(5):671. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3319890/
59. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Mar 4];31(6):1163–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983895/
60. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. Intensive Care Med [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Mar 4];45(12):1703–17. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05819-3

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

61. Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal Infections. Surg Clin North Am [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 4];94(6):1319–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440126/
62. Desserud KF, Veen T, Søreide K. Emergency general surgery in the geriatric patient. Br J Surg [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Mar 4];103(2):e52–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620724/
63. Jokar TO, Ibraheem K, Rhee P, Kulavatunyou N, Haider A, Phelan HA, et al. Emergency general surgery specific frailty index: A validation study. J Trauma Acute Care Surg [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 4];81(2):254–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27257694/
64. Finlayson E, Wang L, Landefeld CS, Dudley RA. Major abdominal surgery in nursing home residents: a national study. Ann Surg [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Mar 4];254(6):921–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020197/
65. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. J Gastrointest Surg [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 4];18(7):1261–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610235/
66. Boermeester MA, Humes DJ, Velmahos GC, Søreide K. Contemporary Review of Risk-Stratified Management in Acute Uncomplicated and Complicated Diverticulitis. World J Surg [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Mar 4];40(10):2537–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206400/
67. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2011 Feb 23 [cited 2025 Mar 4];6(1):7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3049134/
68. Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruchi HP, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis -- value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. Eur J Med Res [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 4];14(11):491–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948445/
69. Go HLS, Baarslag HJ, Vermeulen H, Laméris JS, Legemate DA. A comparative study to validate the use of ultrasonography and computed tomography in patients with post-operative intra-abdominal sepsis. Eur J Radiol [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 Mar 4];54(3):383–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15899340/
70. PET-CT in the diagnosis of recurrent rectal cancer complicated by left thigh abscess - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 4]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235762/
71. Laméris W, Van Randen A, Wouter Van Es H, Van Heesewijk JPM, Van Ramshorst B, Bouma WH, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. BMJ [Internet]. 2009 Jul 4 [cited 2025 Mar 4];338(7711):29–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561056/
72. Hussain MA, Al Laham RY, Alanazi HT, Alanazi TA, Alshammari RA, Alrawaili BD. Updates on the Causes, Diagnosis, and Management of Peritoneal Abscesses: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2023 Nov 10 [cited 2025 Mar 4];15(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38084178/
73. Kave M, Parooie F, Salarzaei M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women. World J Emerg Surg [Internet]. 2019 Jul 22 [cited 2025 Mar 4];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367227/
74. De Waele JJ, Boelens J, Van De Putte D, Veld DHI, Coenye T. The Role of Abdominal Drain Cultures in Managing Abdominal Infections. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2022

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

May 1 [cited 2025 Mar 4];11(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625341/
75. Betsch A, Wiskirchen J, Trübenbach J, Manncke KH, Belka C, Claussen CD, et al. CT-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses: APACHE III score stratification of 1-year results. Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation. Eur Radiol [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 Mar 4];12(12):2883–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439565/
76. Theisen J, Bartels H, Weiss W, Berger H, Stein HJ, Siewert JR. Current concepts of percutaneous abscess drainage in postoperative retention. J Gastrointest Surg [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2025 Mar 4];9(2):280–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15694825/
77. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 6]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032447/
78. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization. Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]. 2014 Jul [cited 2025 Mar 6];3(7):492–501. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032069/
79. Devitt A, Marshall LJ. The innate immune system and the clearance of apoptotic cells. J Leukoc Biol [Internet]. 2011 May 11 [cited 2025 Mar 6];90(3):447–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562053/
80. M. Candeias S, S. Gaipl U. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. Anticancer Agents Med Chem [Internet]. 2016 Nov 6 [cited 2025 Mar 6];16(1):101–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299661/
81. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Innate Immunity. 2002 [cited 2025 Mar 6]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/
82. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Principles of innate and adaptive immunity. 2001 [cited 2025 Mar 6]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/
83. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Mar 6];125(2 Suppl 2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932920/
84. Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. Methods in Molecular Biology [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 6];1124:3–10. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-845-4_1
85. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. Lab Invest [Internet]. 2000 [cited 2025 Mar 6];80(5):617–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830774/
86. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. Regen Biomater [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Mar 6];4(1):55–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149530/
87. de Kleijn S, Langereis JD, Leentjens J, Kox M, Netea MG, Koenderman L, et al. IFN-γ-stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. PLoS One [Internet]. 2013 Aug 28 [cited 2025 Mar 6];8(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015224/
88. Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. Contrib Microbiol [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 6];15:118–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511859/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

89. Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, Naik SH, Onai N, Schraml BU, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. Nature Reviews Immunology 2014 14:8 [Internet]. 2014 Jul 18 [cited 2025 Mar 6];14(8):571–8. Available from: https://www.nature.com/articles/nri3712
90. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 6];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29286292/
91. Fairweather DL, Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. J Autoimmun [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 Mar 6];33(3–4):222–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819674/
92. Porcheray F, Viaud S, Rimaniol AC, Léone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, et al. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. Clin Exp Immunol [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 Mar 6];142(3):481–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297160/
93. Schyns J, Bureau F, Marichal T. Lung Interstitial Macrophages: Past, Present, and Future. J Immunol Res [Internet]. 2018 [cited 2025 Mar 6];2018. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854841/
94. Ghosh A, Ghosh A. Biology of Myelomonocytic Cells. Biology of Myelomonocytic Cells [Internet]. 2017 May 10 [cited 2025 Mar 6]; Available from: https://www.intechopen.com/books/5484
95. Martin-Gayo E, Yu XG. Role of Dendritic Cells in Natural Immune Control of HIV-1 Infection. Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 6];10(JUN). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244850/
96. Chistiakov DA, Orekhov AN, Sobenin IA, Bobryshev Y V. Plasmacytoid dendritic cells: Development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. Front Physiol [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2025 Mar 6];5 JUL:103976. Available from: www.frontiersin.org
97. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. Front Immunol [Internet]. 2018 Aug 13 [cited 2025 Mar 6];9(AUG):396989. Available from: www.frontiersin.org
98. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol [Internet]. 2008 May [cited 2025 Mar 6];9(5):503–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425107/
99. Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, Auer RC, Ardolino M. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control. J Clin Invest [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2025 Mar 6];129(9):3499–510. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31478911/
100. Doherty DG, Melo AM, Moreno-Olivera A, Solomos AC. Activation and regulation of B cell responses by invariant natural killer T cells. Front Immunol [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2025 Mar 6];9(JUN):391561. Available from: www.frontiersin.org
101. Swain SL. T cell subsets and the recognition of MHC class. Immunol Rev [Internet]. 1983 [cited 2025 Mar 6];74(1):129–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6226585/
102. Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for $CD4^+$ T cells in immunity to viruses. Nat Rev Immunol [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Mar 6];12(2):136–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266691/
103. Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, present, and future of regulatory T cell therapy in transplantation and autoimmunity. Front Immunol [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2025 Mar 6];10(JAN):433537. Available from: www.frontiersin.org

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

104. Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. Int Immunol [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Mar 6];28(8):401–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160722/
105. Hewitt EW. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. Immunology [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Mar 6];110(2):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511229/
106. Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. Nat Rev Immunol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Mar 6];18(8):485–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789755/
107. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. Trends Immunol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Mar 6];38(11):805–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830733/
108. Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. Nat Immunol [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Mar 6];11(1):21–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016506/
109. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. Annu Rev Immunol [Internet]. 1989 [cited 2025 Mar 6];7:445–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2653373/
110. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity [Internet]. 2004 Aug [cited 2025 Mar 6];21(2):137–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308095/
111. Oronsky B, Carter C, Scicinska A, Oronsky A, Oronsky N, Lybeck M, et al. Medical Machiavellianism: the tradeoff between benefit and harm with targeted chemotherapy. Oncotarget [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 6];7(8):9041–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26814434/
112. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Mar 6];20(11):651–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32433532/
113. Butterfield LH. Cancer vaccines. BMJ [Internet]. 2015 Apr 22 [cited 2025 Mar 6];350. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904595/
114. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present, and Future. Adv Cancer Res. 2013 Jan 1;119:421–75.
115. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. Virchows Arch [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Mar 6];474(4):449–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470934/
116. Harris TJ, Drake CG. Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy. J Immunother Cancer [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 6];1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829749/
117. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. Science [Internet]. 1970 [cited 2025 Mar 6];169(3950):1042–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4194660/
118. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. Aust J Exp Biol Med Sci [Internet]. 1975 [cited 2025 Mar 6];53(1):27–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/238498/
119. Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral persistence alters CD8 T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment. J Virol [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2025 Mar 6];77(8):4911–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12663797/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

120. Huang PW, Chang JWC. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. Biomed J [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Mar 7];42(5):299–306. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783990/
121. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Mar 6];8(9):1069–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115704/
122. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J [Internet]. 1992 Nov [cited 2025 Mar 6];11(11):3887–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1396582/
123. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science [Internet]. 1996 Mar 22 [cited 2025 Mar 6];271(5256):1734–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8596936/
124. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. J Cell Physiol [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Mar 6];234(10):16824–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784085/
125. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. Sci Adv [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 6];6(38). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948597/
126. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. Cell Immunol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Mar 6];310:27–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660198/
127. Schneider H, Rudd CE. Diverse mechanisms regulate the surface expression of immunotherapeutic target CTLA-4. Front Immunol. 2014;5(DEC).
128. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. Nat Immunol [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 7];3(7):611–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087419/
129. Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2025 Mar 7];13(6):1–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809974/
130. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2015 May 21 [cited 2025 Mar 7];372(21):2006–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891304/
131. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. AAPS J [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Mar 7];23(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677681/
132. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. J Hematol Oncol [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2025 Mar 7];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488176/
133. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Mar 7];12(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245016/
134. Joseph J, Rahmani B, Cole Y, Puttagunta N, Lin E, Khan ZK, et al. Can Soluble Immune Checkpoint Molecules on Exosomes Mediate Inflammation? J Neuroimmune

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Pharmacol [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 7];17(3–4):381–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34697721/
135. Gu D, Ao X, Yang Y, Chen Z, Xu X. Soluble immune checkpoints in cancer: production, function and biological significance. J Immunother Cancer [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2025 Mar 7];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482248/
136. Daassi D, Mahoney KM, Freeman GJ. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Mar 7];20(4):209–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965064/
137. Yuan L, Wang Y, Shen X, Ma F, Wang J, Yan F. Soluble form of immune checkpoints in autoimmune diseases. J Autoimmun [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Mar 8];147. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38943864/
138. Chen L, Chao Y, Li W, Wu Z, Wang Q. Soluble immune checkpoint molecules in cancer risk, outcomes prediction, and therapeutic applications. Biomark Res [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 8];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39218939/
139. Miao YR, Thakkar KN, Qian J, Kariolis MS, Huang W, Nandagopal S, et al. Neutralization of PD-L2 is essential for overcoming immune checkpoint blockade resistance in ovarian cancer. Clinical Cancer Research [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 21];27(15):4435–48. Available from: /clincancerres/article/27/15/4435/671603/Neutralization-of-PD-L2-is-Essential-for
140. Mohammadzadeh S, Khanahmad H, Esmaeil N, Eskandari N, Rahimmanesh I, Rezaei A, et al. Producing Soluble Human Programmed Cell Death Protein-1: A Natural supporter for CD4+T cell Cytotoxicity and Tumor Cells Apoptosis. Iran J Biotechnol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Aug 21];17(4):1–10. Available from: https://www.ijbiotech.com/article_85180.html
141. Zhang Y, Zhang H, Wei M, Mou T, Shi T, Ma Y, et al. Recombinant Adenovirus Expressing a Soluble Fusion Protein PD-1/CD137L Subverts the Suppression of CD8+ T Cells in HCC. Molecular Therapy [Internet]. 2019 Nov 6 [cited 2025 Aug 21];27(11):1906–18. Available from: https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S1525001619303582
142. Gulen AE, Rudraboina R, Tarique M, Ulker V, Shirwan H, Yolcu ES. A novel agonist of 4-1BB costimulatory receptor shows therapeutic efficacy against a tobacco carcinogen-induced lung cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Aug 21];72(11):3567–79. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-023-03507-2
143. Li A, Sun K, Wang J, Wang S, Zhao X, Liu R, et al. Recombinant expression, purification and characterization of human soluble tumor necrosis factor receptor 2. Protein Expr Purif [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Aug 21];182:105857. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046592821000401?via%3Dihub
144. Atkinson V, Khattak A, Haydon A, Eastgate M, Roy A, Prithviraj P, et al. Eftilagimod alpha, a soluble lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) protein plus pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. J Immunother Cancer [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2025 Aug 21];8(2):1681. Available from: https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001681
145. Wildiers H, Armstrong A, Cuypere E, Dalenc F, Dirix L, Chan S, et al. Paclitaxel plus Eftilagimod Alpha, a Soluble LAG-3 Protein, in Metastatic, HR+ Breast Cancer: Results from AIPAC, a Randomized, Placebo Controlled Phase IIb Trial. Clinical

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Cancer Research [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Aug 21];30(3):532–41. Available from: /clincancerres/article/30/3/532/733550/Paclitaxel-plus-Eftilagimod-Alpha-a-Soluble-LAG-3
146. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med [Internet]. 2006 [cited 2025 Aug 24];34(1):15–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16374151/
147. Ibarz M, Haas LEM, Ceccato A, Artigas A. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. Ann Intensive Care [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 28];14(1):6. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10781658/
148. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2025 Aug 25];348(16):1546–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/
149. Thompson K, Hammond N, Bailey M, Darvall J, Low G, McGloughlin S, et al. Sex differences in long-term survival after intensive care unit treatment for sepsis: A cohort study. PLoS One [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Aug 25];18(2 February). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36827250/
150. Koch C, Edinger F, Fischer T, Brenck F, Hecker A, Katzer C, et al. Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients. World Journal of Emergency Surgery [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Aug 25];15(1):1–10. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-020-00343-y
151. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. J Thorac Dis [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Aug 28];12(Suppl 1):S16–21. Available from: https://jtd.amegroups.org/article/view/34598/html
152. Belok SH, Bosch NA, Klings ES, Walkey AJ. Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. PLoS One [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Aug 28];16(6):e0252206. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252206
153. Tanaka H, Ikeda T, Ono S, Suda S, Ueno T. White blood cell counts have an impact on septic patient outcome followed by polymyxin-b immobilized fiber with direct hemoperfusion. Crit Care [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2025 Aug 28];19(S1):P128. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc14208
154. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. Diagnostics 2021, Vol 11, Page 1881 [Internet]. 2021 Oct 12 [cited 2025 Aug 28];11(10):1881. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/11/10/1881/htm
155. RAj khAndAl A, khAnduRi S, AhmAd S, kAlA mAnSi. Analysis of Changes in Variation of Neutrophil and Monocyte Parameters, Including Volume, Conductivity and Scatter in Sepsis Patients and Healthy Controls: A Cross-sectional Study. Journal of Clinical and Diagnostic Research [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 29];18(5):17–23. Available from: www.jcdr.net
156. Wen X, Zhang Y, Xu J, Song C, Shang Y, Yuan S, et al. The early predictive roles of NLR and NE% in in-hospital mortality of septic patients. Heliyon [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Aug 29];10(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38434075/
157. Liu B, Du H, Zhang J, Jiang J, Zhang X, He F, et al. Developing a new sepsis screening tool based on lymphocyte count, international normalized ratio and procalcitonin (LIP

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

score). Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Aug 29];12(1):1–12. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-022-16744-9
158. Vahedi HSM, Bagheri A, Jahanshir A, Seyedhosseini J, Vahidi E. Association of Lymphopenia with Short Term Outcomes of Sepsis Patients; a Brief Report. Arch Acad Emerg Med [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Aug 29];7(1):e14. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6377227/
159. Huang Z, Cui Y, Zhang C, Yu H, Chen L, Wang X, et al. Enhancing prognostic accuracy in sepsis: a modified SOFA score incorporating lymphocyte count as an immune function marker. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2025 Jul 31 [cited 2025 Aug 29];15:1593589. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12350375/
160. Andreu-Ballester JC, Pons-Castillo A, González-Sánchez A, Llombart-Cussac A, Cano MJ, Cuéllar C. Lymphopenia in hospitalized patients and its relationship with severity of illness and mortality. PLoS One [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 29];16(8):e0256205. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8362940/
161. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. Crit Care. 2015 Dec 16;19(1).
162. Wang Z, Zhang W, Chen L, Lu X, Tu Y. Lymphopenia in sepsis: a narrative review. Critical Care 2024 28:1 [Internet]. 2024 Sep 20 [cited 2025 Aug 29];28(1):1–21. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-024-05099-4
163. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. Diagnostics [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Aug 29];11(10):1881. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8534992/
164. Chung H, Lee JH, Jo YH, Hwang JE, Kim J. Circulating Monocyte Counts and its Impact on Outcomes in Patients with Severe Sepsis Including Septic Shock. Shock [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Aug 29];51(4):423–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286035/
165. Wang D, Wang S, Wu H, Gao J, Huang K, Xu D, et al. Association Between Platelet Levels and 28-Day Mortality in Patients With Sepsis: A Retrospective Analysis of a Large Clinical Database MIMIC-IV. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2022 Apr 7 [cited 2025 Aug 30];9:833996. Available from: https://github.com/MIT-LCP/mimic-iv,
166. Ekregbesi P, Shankar-Hari M, Bottomley C, Riley EM, Mooney JP. Relationship between Anaemia, Haemolysis, Inflammation and Haem Oxygenase-1 at Admission with Sepsis: a pilot study. Scientific Reports 2018 8:1 [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2025 Aug 30];8(1):1–10. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-018-29558-5
167. Muady GF, Bitterman H, Laor A, Vardi M, Urin V, Ghanem-Zoubi N. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. BMC Infect Dis [Internet]. 2016 Oct 13 [cited 2025 Aug 30];16(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737630/
168. Sheng S, Li A, Zhang C, Liu X, Zhou W, Shen T, et al. Association between hemoglobin and in-hospital mortality in critically ill patients with sepsis: evidence from two large databases. BMC Infect Dis [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 30];24(1):1–10. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-10335-x

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

169. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, Polyzogopoulou E, Fouka K, Gerolymos M, et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: A compromising factor for survival. American Journal of the Medical Sciences [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Aug 30];336(6):467–71. Available from: https://www.amjmedsci.com/action/showFullText?pii=S0002962915321200
170. Lu Z, Tao G, Sun X, Zhang Y, Jiang M, Liu Y, et al. Association of Blood Glucose Level and Glycemic Variability With Mortality in Sepsis Patients During ICU Hospitalization. Front Public Health [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2025 Aug 30];10:857368. Available from: www.frontiersin.org
171. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, et al. Impact of serum glucose levels on disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. Acute Medicine & Surgery [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Aug 30];2(1):21. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5667198/
172. Ali MA, Raza MT, Majeed S, Tahir U, Ahmad W, Tahir M Bin, et al. Correlation of Serum Albumin Levels With the Severity of Sepsis Among Intensive Care Unit Patients. Cureus [Internet]. 2024 Oct 14 [cited 2025 Aug 30];16(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39539863/
173. Kim SM, Ryoo SM, Shin TG, Jo YH, Kim K, Lim TH, et al. Early Mortality Stratification with Serum Albumin and the Sequential Organ Failure Assessment Score at Emergency Department Admission in Septic Shock Patients. Life [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Aug 30];14(10):1257. Available from: https://www.mdpi.com/2075-1729/14/10/1257/htm
174. Saucedo-Moreno EM, Fernández-Rivera E, Ricárdez-García JA. Hypoalbuminemia as a predictor of mortality in abdominal sepsis. Cirugia y Cirujanos (English Edition) [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Aug 30];88(4):481–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567597/
175. Ali MA, Raza MT, Majeed S, Tahir U, Ahmad W, Tahir M Bin, et al. Correlation of Serum Albumin Levels With the Severity of Sepsis Among Intensive Care Unit Patients. Cureus [Internet]. 2024 Oct 14 [cited 2025 Aug 30];16(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39539863/
176. Lee CW, Kou HW, Chou HS, Chou HH, Huang SF, Chang CH, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. World Journal of Emergency Surgery 2018 13:1 [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2025 Nov 19];13(1):41-. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-018-0202-5
177. Xiao Y, Yan X, Shen L, Wang Q, Li F, Yang D, et al. Evaluation of qSOFA score, and conjugated bilirubin and creatinine levels for predicting 28-day mortality in patients with sepsis. Exp Ther Med [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Nov 19];24(1):1–9. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2022.11374/abstract
178. Rasuli S, Mobarak S, Radmanesh E, Maghsoudi F, Kanani K, Hazbenejad A, et al. Laboratory Diagnostic Tests in Patients with Sepsis. International Journal of Infection 2022 9:4 [Internet]. 2022 Oct 31 [cited 2025 Nov 19];9(4):e135791. Available from: https://brieflands.com/journals/iji/articles/135791
179. Choi S, Nah S, Suh GJ, Choi SH, Chung SP, Kim WY, et al. Prognostic Value of the AST/ALT Ratio in Patients with Septic Shock: A Prospective, Multicenter, Registry-Based Observational Study. Diagnostics [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Nov 19];15(14):1773. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/15/14/1773/htm

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

180. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. Diagnostic and prognostic value of the AST/ALT ratio in patients with sepsis and septic shock. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 19];58(4):392–402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36259154/
181. Bourika V, Rekoumi EA, Giamarellos-Bourboulis EJ. Biomarkers to guide sepsis management. Ann Intensive Care [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];15(1):103. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12277237/
182. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care [Internet]. 2010 Feb 9 [cited 2025 Nov 19];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20144219/
183. Dimitrov E, Minkov G, Enchev E, Halacheva K, Yovtchev Y. A combination of C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score has better prognostic accuracy than qSOFA alone in patients with complicated intra-abdominal infections. Acta Chir Belg [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Nov 19];120(6):396–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307292/
184. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2025 Nov 19];10(6):e0129450. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129450
185. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein YC, Yen DW, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. Medicine [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Nov 19];98(23). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169735/
186. Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. BMC Infect Dis [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983420/
187. Yu X, Niu Y, Xu J, Zhang X, Wu H, Wang Y, et al. The clinical significance of plasma sCD25 as valuable biomarker for progression and prognosis of tuberculosis. BMC Infectious Diseases 2024 24:1 [Internet]. 2024 Jan 22 [cited 2025 Nov 19];24(1):115-. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08798-5
188. Huang CM, Xu XJ, Qi WQ, Ge QM. Prognostic significance of soluble CD25 in patients with sepsis: a prospective observational study. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Nov 19];60(6):952–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230752/
189. Kim U, Lee S, Han KS, Kim SJ, Lee S, Park DW, et al. Clinical value of galectin-9, soluble TREM-1, and soluble CD25 among critically ill patients with organ failure in the emergency department: a prospective observational study. 2025 May 9 [cited 2025 Nov 20]; Available from: https://www.researchsquare.com
190. Räth U, Mester P, Schwarz H, Schmid S, Müller M, Buechler C, et al. Soluble CD137: A Potential Prognostic Biomarker in Critically Ill Patients. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];24(24). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38139346/
191. Lv D, Zhang K, Zhu C, Xu X, Gong H, Liu L. Predictive value of CD86 for the occurrence of sepsis (Sepsis-3) in patients with infection. PLoS One [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Nov 30];19(4):e0302063. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0302063
192. Lu J, Sun K, Yang H, Fan D, Huang H, Hong Y, et al. Sepsis Inflammation Impairs the Generation of Functional Dendritic Cells by Targeting Their Progenitors. Front

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Immunol [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2025 Nov 30];12:732612. Available from: www.frontiersin.org
193. He RR, Yue GL, Dong ML, Wang JQ, Cheng C. Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications—A Narrative Review. International Journal of Molecular Sciences 2024, Vol 25, Page 9010 [Internet]. 2024 Aug 19 [cited 2025 Nov 30];25(16):9010. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/16/9010/htm
194. Cheng W, Zhang J, Li D, Lei X, Wang H, Cui N. CTLA-4 expression on CD4+ lymphocytes in patients with sepsis-associated immunosuppression and its relationship to mTOR mediated autophagic–lysosomal disorder. Front Immunol. 2024 Jul 22;15:1396157.
195. Osaki M, Sakaguchi S. Soluble CTLA-4 regulates immune homeostasis and promotes resolution of inflammation by suppressing type 1 but allowing type 2 immunity. Immunity [Internet]. 2025 Apr 8 [cited 2025 Nov 20];58(4):889-908.e13. Available from: https://acir.org/weekly-digests/2025/april/unraveling-the-role-of-soluble-ctla-4
196. Zhao Y, Jia Y, Li C, Shao R, Fang Y. Predictive Value of Soluble Programmed Death-1 for Severe Sepsis and Septic Shock During the First Week in an Intensive Care Unit. Shock [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Nov 20];51(3):289–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702526/
197. Wilson JK, Zhao Y, Singer M, Spencer J, Shankar-Hari M. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis - pilot study. Crit Care [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2025 Nov 20];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661225/
198. Liu M, Zhang X, Chen H, Wang G, Zhang J, Dong P, et al. Serum sPD-L1, Upregulated in Sepsis, May Reflect Disease Severity and Clinical Outcomes in Septic Patients. Scand J Immunol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 20];85(1):66–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864994/
199. Zeng C, Li X, Lu Z, Mu G, Deng Y. PREDICTIVE VALUE OF SOLUBLE PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 IN THE PROGRESSION OF SEPTIC PATIENTS TO CHRONIC CRITICAL ILLNESS IN THE INTENSIVE CARE UNIT: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY. Shock [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Nov 20];60(2):163–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37267247/
200. Sun S, Chen Y, Liu Z, Tian R, Liu J, Chen E, et al. Serum-soluble PD-L1 may be a potential diagnostic biomarker in sepsis. Scand J Immunol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Nov 20];94(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33934376/
201. Niu B, Zhou F, Su Y, Wang L, Xu Y, Yi Z, et al. Different expression characteristics of LAG3 and PD-1 in sepsis and their synergistic effect on T cell exhaustion: A new strategy for immune checkpoint blockade. Front Immunol [Internet]. 2019 Aug 7 [cited 2025 Nov 20];10(AUG):467887. Available from: www.frontiersin.org
202. Gorgulho J, Roderburg C, Beier F, Bokemeyer C, Brümmendorf TH, Loosen SH, et al. Soluble lymphocyte activation gene-3 (sLAG3) and CD4/CD8 ratio dynamics as predictive biomarkers in patients undergoing immune checkpoint blockade for solid malignancies. British Journal of Cancer 2024 130:6 [Internet]. 2024 Jan 17 [cited 2025 Nov 20];130(6):1013–22. Available from: https://www.nature.com/articles/s41416-023-02558-7
203. Ren F, Li J, Jiang X, Xiao K, Zhang D, Zhao Z, et al. Plasma soluble Tim-3 emerges as an inhibitor in sepsis: sepsis contrary to membrane Tim-3 on monocytes. Tissue Antigens [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Nov 20];86(5):325–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373631/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

204. Moar P, Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. Cell Immunol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Nov 20];361. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494007/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

INTRA ABDOMİNAL SEPSİS HASTALARINDA ÇÖZÜNÜR İMMUN KONTROL NOKTALARININ ÖNEMİ

Dr. Yavuz Selim Kömek

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2025

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

INTRA ABDOMİNAL SEPSİS HASTALARINDA ÇÖZÜNÜR İMMUN KONTROL NOKTALARININ ÖNEMİ

Dr. Yavuz Selim Kömek

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2025

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEŞEKKÜR

Beş yıllık bu yoğun tempolu, heyecanlı, kimi zaman heyecanlandıran, kimi zaman bıktıran, kimi zaman sevindiren, kimi zaman hüzünlendiren, kimi zaman korkutan, kimi zaman gururlandıran, hayat sergüzeştimin istikametini derin kazıklarla tayin eden, sonraki mesleki tablomun nüvesi mahiyetindeki asistan hekimlik periyodumu gerek hastayı değerlendirme, gerek hastalığı değerlendirme, gerek hasta yakınını değerlendirme, gerek hastane imkanını değerlendirme, gerek kendi becerini değerlendirme, gerekse neyi değerlendireceğini değerlendirme konusunda bakışımı derinleştiren ve keskinleştiren başta eski eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Mert Mahsuni Sevinç, klinik şefimiz Doç. Dr. Ekrem Çakar, eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz hocalarım olmak üzere Doç. Dr. Kenan Büyükaşık hocama Op. Dr. Erol Aydın abime, Doç. Dr. Onur Olgaç Karagülle abime ,ekibimdeki tüm büyüklerime,

Her birimizin istirahat hakkı olmasına rağmen istirahat etmeyi kendine hak görmemiş, radyolojideki daimi destekçimiz Uzm. Dr. Taşkın Rakıcı abime,

Bıkmadan usanmadan saat kaç olursa olsun kardeşlerini kollayan öğreten, gösteren kıdemlilerime, ve beraber huzurlu ve mutlu çalıştığım, nöbetler tuttuğum, ameliyatlar yaptığım asistan arkadaşlarıma,

Tezime 2024/068 nolu proje desteği ile maddi destek veren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne,

Asistanlığımda hayatıma giren, her derdimi çeken, tez yazım sürecimde de sürekli destekçim olan hayat arkadaşım kıymetli eşim Sinem'e

Beni maddi ve manevi olarak yetiştiren, bu günlerime gelmeme vesile olan değerli anne ve babama,

Her zaman arkamda gücünü hissettiğim sevgili ağabeyime,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. SEPSİS 3
2.1.1. Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite 10
2.1.2. Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri 11
2.1.3. Sepsis Klinik 12
2.1.4. Sepsis Tanı 13
2.1.5. Sepsis Tedavi 15
2.2. İNTRA-ABDOMİNAL SEPSİS 17
2.2.1. İntra-Abdominal Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite 18
2.2.2. İntra-Abdominal Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri 18
2.2.3. İntra-Abdominal Sepsis Klinik 20
2.2.4. İntra-Abdominal Sepsis Tanı 20
2.2.5. İntra-Abdominal Sepsis Tedavi 22
2.3. İMMÜN SİSTEM 22
2.3.1. Doğal Bağışıklık ve Edinsel bağışıklık 23
2.3.2. T Lenfosit Düzenlenmesi 27
2.3.3. Kanser ve İmmün Sistem 28
2.3.4. İmmünoterapi 29
2.3.4.1. Kanser aşıları: 29
2.3.4.2. Adaptif İmmünoterapi: 30
2.3.4.3. İmmün kontrol noktaları: 30
2.3.4.4. İmmün kontrol noktası inhibitörleri: 31
2.3.5. Çözünür İmmün Kontrol Noktaları 33
2.3.5.1. Terapötik uygulamalar 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 38

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3.2. ÇÖZÜNÜR İMMÜN KONTROL NOKTASI PROTEİNLERİNİN ÖLÇÜMÜ 38
3.3. ETİK KURUL ONAYI 39
3.4. İSTATİKTİKSEL ANALİZ 39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 62
7.KAYNAKLAR 63

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları (2) 4

Tablo 2. 2. Sepsis-2 tanı kriterleri (3) 5

Tablo 2. 3. SOFA skorlaması (5) 7

Tablo 2. 4. qSOFA skorlaması (4,5) 8

Tablo 2. 5. Çeşitli çözünür immün kontrol noktaları(133,134) 34

Tablo 4. 1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri 40

Tablo 4. 2. Hastaların gruplara göre çözünür immün kontrol noktası değerleri 43

Tablo 4. 3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri 44

Tablo 4. 4. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri 46

Tablo 4. 5. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri 48

Tablo 4. 6. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri 49

Tablo 4. 7. Grup 1 hastalarında ex olma durumlarına göre sensivite, spesifite ve cut-off değerleri 51

Tablo 4. 8. Tüm gruplar için qSOFA skorlarına göre korelasyon değerleri 51

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil2.1. Sepsis-3 algoritması (9) 9

Şekil2.2. T hücresi reseptörü(TCR), PD-1 ve CTLA-4 aracılığıyla T hücre düzenlenmesi. 28

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

SİMGELER VE KISALTMALAR

aPTT Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ACCP Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (American College of Chest Physicians)

ACA IgG Anti Kardiyolipin G Tipi Antikor

ALP Alkalen Fosfotaz

BTLA B ve T Lenfosit Atenüatörü

CRP C-reaktif Protein

CTLA-4 Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4

DYB Dış Yan Bağ

EMG Elektromiyografi

Hgb Hemoglobin

IL-1 İnterlökin-1

IL-6 İnterlökin-6

INR Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio)

LAG-3 Lenfosit Aktivasyon Geni-3

OAB Ortalama Arteriyel Basınç

PCT Prokalsitonin

PD-1 Programlanmış Hücre Ölümü-1

PD-L1 Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1

PLT Platelet (Trombosit)

qSOFA Hızlı SOFA Skoru (quick Sequential Organ Failure Assessment)

s4-1BB Çözünür 4-1BB

sB7.2 Çözünür B7.2

sCD25 Çözünür CD25

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

SCCM Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine)

ScvO2 Santral Venöz Oksijen Satürasyonu

SIRS Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SOFA Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment)

sCTLA-4 Çözünür CTLA-4

sGalectin-9 Çözünür Galectin-9

sLAG-3 Çözünür LAG-3

sPD-1 Çözünür PD-1

sPD-L1 Çözünür PD-L1

SPSS Statistical Package for Social Sciences

SS Standart Sapma

SSC Sepsiste Sağkalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign)

sTGF-β1 Çözünür TGF-β1

sTIM-3 Çözünür T Hücre İmmünoglobulin ve Mucin-3

TIM-3 T Hücre İmmünoglobulin ve Mucin-3

TNF-α Tümör Nekroz Faktörü-alfa

WBC White Blood Cell (Lökosit)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Amaç: İntraabdominal sepsis hastalarında çözünür immün kontrol noktalarının tanı ve tedavideki değerlerini tespit etmek

Gereç ve Yöntem: Çalışma Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde yürütülmüştür. İntraabdominal sepsis tanısı alan hastalardan, sepsiste olmayıp intraabdominal enfeksiyonu bulunan hastalardan preoperatif dönemde kan örnekleri toplanmıştır. Sağlıklı gönüllülerden de kan örnekleri alınmıştır. Hastalar, qSOFA skoru ≥2 (Grup 1) veya <2 (Grup 2) olarak sınıflandırılmış; sağlıklı gönüllüler Grup 3 olarak belirlenmiştir. Toplam 75 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çözünür immün kontrol noktaları (sCD25, sPD-1, Galectin-9 vb.) flow sitometri yöntemiyle ölçülmüş; hastaların biyokimyasal parametreleriyle beraber elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS ve MedCalc yazılımları ile yapılmıştır. Gruplar arası parametre farklılıkları, mortalite ilişkisi, ROC analizleri ve qSOFA skor korelasyonları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 75 hasta dahil edilmiştir. Gruplar arasında qSOFA skoru, nötrofil yüzdesi, CRP, prokalsitonin, monosit, albümin ve hemoglobin gibi birçok klinik ve laboratuvar parametrede anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). sCD25, s4-1BB, sPD-L1, sTim-3 ve sGalectin-9 düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Ex olan ve olmayan hastalar arasında en belirgin fark sCD25, sGalectin-9 düzeylerinde izlenmiştir. ROC analizine göre sGalectin-9 ve sCD25 yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. qSOFA skoru ile CRP, prokalsitonin, sTim-3, sGalectin-9 gibi parametreler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda sCD25, sPD-L1, sTIM-3 ve sGalectin-9 düzeylerinin intraabdominal sepsisli hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu, bu biyobelirteçlerin enfeksiyon şiddeti ve mortalite ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. sGalectin-9'un özgün yüksek duyarlılık ve özgüllüğü, tanısal potansiyeline işaret etmektedir. Buna karşılık sPD-1, sCTLA-4, sLAG-3, sTGF-β1 ve sB7.2 düzeyleri anlamlı fark göstermemiştir. Bu veriler, bazı çözünür immün kontrol noktalarının intraabdominal sepsiste belirteç olarak kullanılabileceğini, ancak daha geniş hasta serileriyle desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, intraabdominal sepsis, çözünür immün kontrol noktası, biyobelirteç, sTGF-β, sCTLA-4, Galectin-9, sPD-1, sPD-L1, sB7.2, sCD25, sLAG3, sTim3, s4-1BB

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to determine the diagnostic and therapeutic value of soluble immune checkpoint molecules in patients with intra-abdominal sepsis. In particular, we evaluated markers such as sCD25, sPD-1, Galectin-9, and others for their potential roles in diagnosis and prognosis.

Materials and Methods: The study was conducted between December 2023 and December 2024 in the General Surgery Clinic of University of Health Sciences Istanbul Training and Research Hospital. Preoperative blood samples were collected from patients diagnosed with intra-abdominal sepsis, as well as from patients with intra-abdominal infection without sepsis. Blood samples were also obtained from healthy volunteers. Patients were classified according to their qSOFA scores as Group 1 (qSOFA ≥2) and Group 2 (qSOFA <2), while healthy volunteers were included as Group 3. A total of 75 individuals were enrolled in the study. Soluble immune checkpoint molecules (sCD25, sPD-1, Galectin-9, etc.) were measured using flow cytometry. The data obtained, together with patients' biochemical parameters, were statistically analyzed using SPSS and MedCalc software. Intergroup parameter differences, associations with mortality, ROC analyses, and correlations with qSOFA scores were evaluated.

Results: Seventy-five patients were included in the study. Significant differences between the groups were found for many clinical and laboratory parameters, including qSOFA score, neutrophil percentage, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, monocyte count, albumin, and hemoglobin ($p<0.05$). Levels of sCD25, s4-1BB, sPD-L1, sTIM-3, and sGalectin-9 also differed significantly between the groups. Among patients who died and those who survived, the most notable differences were observed in sCD25 and sGalectin-9 levels. According to ROC analysis, sGalectin-9 and sCD25 demonstrated high sensitivity and specificity. Positive correlations were detected between qSOFA score and parameters such as CRP, procalcitonin, sTIM-3, and sGalectin-9.

Conclusion: Our study found that levels of sCD25, sPD-L1, sTIM-3, and sGalectin-9 were significantly elevated in patients with intra-abdominal sepsis, suggesting that these biomarkers may be associated with infection severity and mortality. The remarkably high sensitivity and specificity of sGalectin-9 indicate its diagnostic potential. In contrast, levels of sPD-1, sCTLA-4, sLAG-3, sTGF-β1, and sB7.2 did not differ significantly. These

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

findings suggest that some soluble immune checkpoint molecules could serve as biomarkers in intra-abdominal sepsis, but larger patient cohorts are required to validate these results.

Key Words: Sepsis, Intra-abdominal Sepsis, Soluble Immune Checkpoint, Biomarker, sTGF-β, sCTLA-4, Galectin-9, sPD-1, sPD-L1, sB7.2, sCD25, sLAG-3, sTIM-3, s4-1BB

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, Sepsis-3 konsensusuna göre enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtının yol açtığı, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır(1). Enfeksiyon odağı karın içi organlar olduğunda gelişen intraabdominal sepsis, genellikle karın zarının bakteriyel peritonitine verilen sistemik inflamatuvar yanıtla karakterizedir(2). Abdominal kaynaklı sepsis vakaları yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir; hatta yoğun bakım ünitelerinde sepsis nedeniyle gerçekleşen ölümlerin pnömoniden sonra ikinci en sık sebebinin abdominal sepsis olduğu bildirilmektedir(2). Nitekim cerrahi yoğun bakımlarda sepsis gelişen hastaların yaklaşık %66'sında enfeksiyon kaynağı intraabdominaldir(1). Abdominal sepsisin mortalitesi olgunun ciddiyetine göre geniş bir aralıkta olup, literatürde %7.6 ile %36 arasında bildirilmiştir. Özellikle septik şok tablosunda mortalitenin %40'lara kadar yükseldiği gösterilmiştir(1).

İntraabdominal sepsisin patofizyolojisinde, peritoneal boşluğa geçen gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin yüzey yapıları (örn. lipopolisakkarit, peptidoglikan) ve anaerob mikroorganizma toksinleri güçlü bir sitokin yanıtını tetikler. Makrofaj ve nötrofillerin uyarılmasıyla tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ile interlökin-1 ve 6 (IL-1, IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu mediyatörler prostaglandinler, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör gibi toksik ara ürünlerin üretimine yol açarak endotel hücrelerinde hasara ve kapiller kaçak artışına sebep olur. Endotel ve nötrofiller üzerinde adezyon molekülleri indüklenir; nötrofillerden salınan enzimler endotelyal hasarı daha da derinleştirir. Nötrofillerin saldığı nitrik oksit güçlü bir vazodilatör olup hipotansiyon ve septik şoka yol açar. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler, doğal antikoagülan ve anti-inflamatuvar molekülleri (örn. protein C, antitrombin) baskılayarak koagülasyon ve inflamasyon dengesini bozar. Sonuçta septik organ hasarı ilerleyerek çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Klinik olarak intraabdominal sepsis, sıklıkla peritonit bulgularıyla seyreden ve acil cerrahi girişim gerektirebilen ciddi bir tablodur. Erken tanı konulup hızla kaynak kontrolü, uygun antibiyotik ve yoğun bakım desteği sağlanmadığında prognoz hızla kötüleşir. Erken dönem cerrahi ve tıbbi tedavi, mortalitenin azaltılması için elzemdir; ancak erken dönemde sepsisi teşhis etmek her zaman kolay değildir. Hangi enfeksiyonlu hastaların sepsise ilerleyeceğini öngörmek güç

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

olabildiğinden, hastalığın ilk değerlendirmesinde tanıyı netleştirecek parametrelere ihtiyaç duyulur(2).

Bu bağlamda, sepsiste erken tanı ve risk belirlemesine yardımcı olabilecek biyobelirteçler büyük önem kazanmıştır. Günümüzde intraabdominal enfeksiyonların tespit ve takibinde lökosit sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi inflamatuvar belirteçler en sık kullanılmaktadır. Ancak CRP ve PCT her ne kadar değerli olsa da "ideal" bir sepsis belirteci halen bulunmamıştır. Intraabdominal sepsis, karmaşık patofizyolojisi ve çok etkenli yapısı nedeniyle halen çok yüksek mortaliteye sahip bir sendromdur; bu alanda daha güvenilir tanı ve prognostik göstergelerin saptanmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır(1,3). Son yıllarda, özellikle sepsisin immünolojik yanıtına dair artan bilgi birikimi, immün kontrol noktası adı verilen bazı yüzey reseptörlerinin sepsisteki rolünü gündeme getirmiştir. Sepsiste erken hiper-inflamatuvar fazı takiben gelişen immünoparalizi durumunda, T hücre yanıtını baskılayan inhibitör reseptörlerin (ör. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörü ve ligandı PD-L1, Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4), B ve T lenfosit atenüatörü (BTLA), T hücre immünoglobulin ve mukin-3 (TIM-3), Lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3) vb.) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Özellikle PD-1 molekülü; aktif T lenfositler, doğal öldürücü hücreler, B hücreleri ve monosit-makrofajlar üzerinde indüklenerek adaptif ve doğal bağışıklık tepkilerini baskılamaktadır(3). İmmün kontrol noktası reseptörlerinin kandaki çözünür formları da tanımlanmıştır ve bu moleküllerin seviyeleri hastanın immün yanıt durumunu yansıtabilecek potansiyel birer biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir(4). Nitekim son yıllarda gerçekleştirilen çeşitli klinik çalışmalar, sepsis hastalarında bu çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin tanısal ve prognostik değerini incelemiştir.

İntraabdominal sepsis hastalarında çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin düzeylerini belirlemek ve bunların tanı ile prognoz açısından taşıdığı olası değeri ortaya koymak bu tez çalışmasının amacını oluşturmaktadır. Literatürdeki bahsedilen boşluğu doldurmak üzere planlanan bu çalışma ile, abdominal sepsisli kritik hastalarda immün yanıtın daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanacak ve yeni biyobelirteçlerin sepsis tanı ve risk stratifikasyonundaki yerine dair özgün veriler literatüre kazandırılacaktır. Bu sayede intraabdominal sepsiste hastalık seyrini öngörebilecek ve erken dönemde müdahaleye imkan tanıyabilecek göstergelerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

Sepsis, ilk kez Hippocrates tarafından "vücutta meydana gelen tehlikeli biyolojik çürüme" olarak tanımlanmıştır. Yunanca "bozulma" anlamına gelen "sepo" kelimesinden türemiştir (5). İbn-i Sina (980-1037) ise sepsisi, "ateşle birlikte görülen kan zehirlenmesi" olarak tanımlamıştır. Antik dönemden itibaren birçok bilim insanı sepsisi açıklamaya çalışmış ve 20. yüzyılda enfeksiyon, sepsisin ana nedeni olarak kabul edilmiştir (5,6).

Günümüzde, sepsis terminolojisindeki karmaşa devam etmektedir. 1991-1992 yıllarında Yoğun Bakım Dernekleri [Society of Critical Care Medicine (SCCM)] ve Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği [American College of Chest Physicians (ACCP)] bir araya gelerek, sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde standartları belirlemek amacıyla bir uzlaşma toplantısı düzenlemiştir. Bu toplantıda sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi kavramlar tanımlanmıştır (6).

Sepsis, "enfeksiyona karşı konağın gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt" olarak tanımlanmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ise vücut ısısı, kalp atım hızı, solunum hızı ve lökosit sayısını içeren kriterlerden en az ikisinin karşılanması durumunda tanımlanmaktadır. Hipotansiyon, hipoperfüzyon ve akut organ işlev bozukluğunun eşlik ettiği durum ise şiddetli sepsis olarak ifade edilmiştir.

Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının devam ettiği, organ disfonksiyonu ile karakterize klinik bir tablo olarak tanımlanmış ve bu durumun sepsisten daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Çoklu organ yetmezliği, birden fazla organda akut veya subakut işlev bozukluğunun gelişmesiyle tanımlanmakta ve sepsisin en ciddi komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (Tablo 2.1.)(6)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 2. 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları (6)
Enfeksiyon: Konakta inflamatuar yanıt gerektirmeksizin, steril dokularda mikroorganizmaların varlığıdır. Semptomatik, asemptomatik ya da subklinik olabilir.
Bakteriyemi: Dolaşımda canlı bakterilerin bulunması durumudur ve kan kültürü pozitifliği ile tanı konur.
Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS): Aşağıdaki kriterlerden iki ya da daha fazlasının bulunması durumunda SIRS tanısı konur: • Vücut ısısının >38 °C veya <36 °C olması • Kalp atım hızının >90 atım/dk olması • Solunum hızının >20/dk ya da PaCO2'nin <32 mmHg olması • Lökosit sayısının >12.000/mm³ veya <4.000/mm³ olması ya da periferik yaymada %10'dan fazla band formunun bulunması.
Sepsis: Enfeksiyonun varlığı ile birlikte SIRS kriterlerinden iki ya da daha fazlasının görülmesi durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsise eşlik eden hipotansiyon, hipoperfüzyon ya da organ fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hipoperfüzyon durumunda oligüri, laktik asidoz ya da mental durumda değişiklikler gözlenebilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması ya da başka bir sebep olmadan sistolik kan basıncındaki düşüşün 40 mmHg'dan fazla olması durumudur.
Septik Şok: Yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (örneğin oligüri, laktik asidoz, mental değişiklikler) varlığı ile karakterize klinik bir tablodur.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2001 yılında düzenlenen Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı, organ hasarını değerlendirmek için eşik değerler belirleyerek Sepsis-2 tanımını oluşturmuştur. Bu konferansta, sepsis tanı kriterleri genişletilmiş ve beş ana başlık altında toplanmıştır. Klinik değerlendirmede rehberlik sunan bu başlıklar, enfekte bir hastanın "septik duruma" ilerlediğini tespit edebilmek için gerekli laboratuvar ve fizik muayene bulgularını içermektedir (7). Bu kriterler, klinisyenlerin tanı ve tedavi süreçlerini daha sistematik bir şekilde yönetmesine olanak sağlamaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2. Sepsis-2 tanı kriterleri (7)
Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona ek olarak aşağıdaki kriterlerden birkaçı değerlendirilmektedir:
Genel Değişkenler • Ateş: >38,3 °C • Hipotermi: <36 °C • Nabız: >90 atım/dk veya yaşa göre normalden >2 standart sapma yükseklik • Takipne: >30/dk • Bilinç Durumu Değişikliği • Ciddi Ödem veya Pozitif Sıvı Dengesi: 24 saatte >20 ml/kg • Hiperglisemi: Diyabet yokluğunda, plazma glukoz >110 mg/dL veya >7.7 mmol/L
İnflamatuar Değişkenler • Lökositoz: >12,000/µl • Lökopeni: <4,000/µl • Normal Lökosit Sayısı: Ancak >%10 immatür form • Plazma C-Reaktif Protein: Normalden >2 standart sapma yükseklik • Plazma Prokalsitonin: Normalden >2 standart sapma yükseklik
Hemodinamik Değişkenler • Arteriyel Hipotansiyon: • Sistolik kan basıncı <90 mmHg • Ortalama arteriyel basınç (OAB) <70 mmHg • Yaşa göre normalden >40 mmHg düşüş veya <2 standart sapma düşük • Santral Venöz Oksijen Satürasyonu (ScvO2): >%70 • Kardiyak İndeks: >3,5 l/dk/m²
Organ Yetmezliği Değişkenleri • Arteriyel Hipoksemi: PaO2/FiO2 <300 • Akut Oligüri: İdrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat veya en az 2 saat boyunca >45 mmol/l • Kreatinin Artışı: ≥0,5 mg/dL

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

• Koagülasyon Anormalliği: INR >1,5 veya aPTT >60 sn • İleus: Barsak sesi yokluğu • Trombositopeni: <100,000/µl • Hiperbilirübinemi: Total bilirübin >4 mg/dl veya >70 mmol/L
Doku Perfüzyon Değişkenleri • Hiperlaktatemi: >3 mmol/l • Azalmış Kapiller Dolum veya Beneklenme

OAB: Ortalama arteriyel basıncı **ScvO2:** Santral venöz oksijen satürasyonu **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran **aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Sepsis tanımlarının klinik uygulamada yetersiz kalması nedeniyle, farkındalığı artırmak, tedavi stratejilerini geliştirmek ve mortaliteyi azaltmak amacıyla "Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC- *Surviving Sepsis Campaign)*" kılavuzları yayımlanmıştır. İlk kılavuz 2004'te hazırlanmış, ardından 2008, 2012, 2016 ve en son 2021'de güncellenmiştir (7–10).

2016 yılında yayımlanan Sepsis-3 görüş birliğine göre, sepsis "enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu" olarak yeniden tanımlanmıştır. Bu revizyonda, SIRS sepsis tanımından çıkarılmıştır. Organ fonksiyon bozukluğu, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA, *Sepsis-Related [Sequential] Organ Failure Assessment*) skorunda iki veya daha fazla puanlık akut değişimle tanımlanmış, ancak bu skorlama tek başına tanı koydurucu olarak değerlendirilmemiştir (Tablo 2.3.). Ayrıca, SOFA skoru %10'dan fazla hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (8,9).

Sepsis-3 kapsamında, septik şok, sepsisten daha yüksek mortalite riski taşıyan bir alt grup olarak tanımlanmıştır. Septik şoklu hastalar; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg veya üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi olan ve serum laktat düzeyi 2 mmol/L'den (>18 mg/dL) yüksek olan kişiler olarak belirtilmiştir. Bu durum, %40'tan fazla hastane içi mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, "ciddi sepsis" tanımı bu revizyonda tamamen terk edilmiştir (9).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 2. 3. SOFA skorlaması (9)				
	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
Solunum				
PaO2/FiO2	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve dobutamin**	Dopamin>5 ya da adrenalin≤0.1 ya da noradrenalin≤0.1**	Dopamin≥15 ya da adrenalin>0.1 ya da noradrenalin>0.1**
Karaciğer				
Bilirübin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon				
Trombosit $10^3/mm^3$	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi≤500 mL/gün	>5 Debi≤200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	<6

**Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.*

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

*** En az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı.*
MV: Mekanik ventilasyon, OAB:Ortalama Arter Basıncı, GKS:Glasgow koma skoru

2016 yılında yayımlanan uzlaşım raporunda, kan testlerine gerek olmaksızın, yatak başında hızlı değerlendirme imkanı sunan ve sepsisin erken tespitini kolaylaştırmayı hedefleyen qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) tanıtılmıştır (Tablo 2.4.). Bu yeni yaklaşım, tanı sürecinde önemli bir değişikliği temsil etmiş ve sepsisle ilişkili organ disfonksiyonunun tanımlanmasının doğruluğunu ve hızını artırarak hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamıştır (8,9).

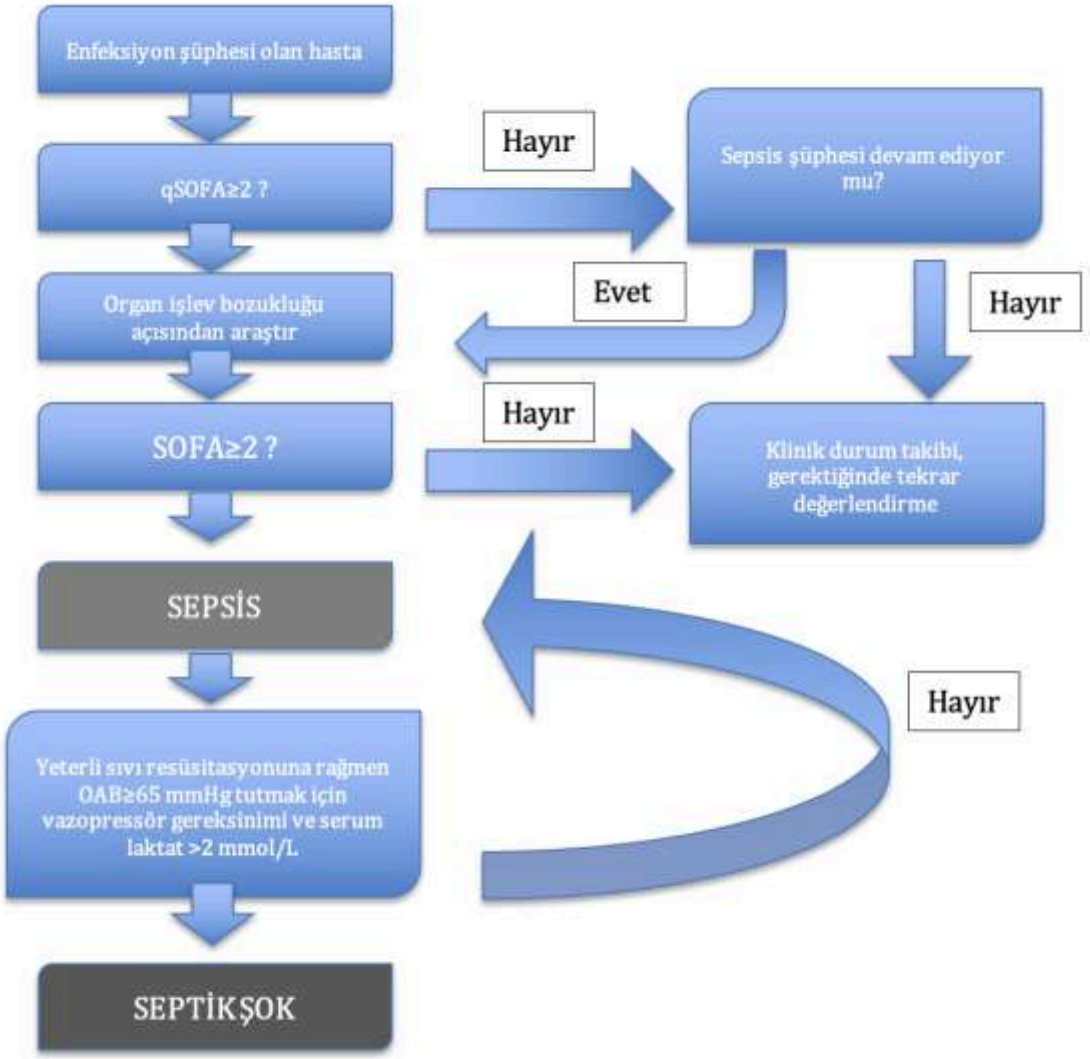
Şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon bulunan bir hastada qSOFA skorunun ≥2 olması durumunda sepsis gelişiminde yüksek risk göstergesi olarak değerlendirilir. Bu tür bir durumda, olumsuz sonuçları önlemek için hastanın yakın izlenmesi önerilmektedir (8,9). Bu yöntem, klinik pratiğe entegre edilerek hızlı ve etkili bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2. 4. qSOFA skorlaması (8,9)	
Solunum Sayısı ≥ 22/dakika	1 Puan
GKS ≤ 13	1 Puan
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	1 Puan

Sepsis-3 kriterlerine göre, ne qSOFA ne de SOFA, sepsis için bağımsız bir tanı aracı olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bununla birlikte, qSOFA veya SOFA skorlarından herhangi birinin ≥2 kriterinin karşılanmamış olması, enfeksiyonun araştırılmasını engellememeli, tedavinin ertelenmesine veya gerekli bakımın gecikmesine neden olmamalıdır (Şekil 2.1.) (9).

Bu yaklaşım, klinik değerlendirmede skorlama sistemlerinin yalnızca bir rehber olarak kullanılmasını ve hasta yönetiminin bireysel klinik durumlarla uyumlu şekilde yapılmasını vurgulamaktadır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



Şekil 2.1. Sepsis-3 algoritması (9)

2021 Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzlarına göre, sepsis veya septik şok için tek başına bir tarama aracı olarak qSOFA kullanımı önerilmemektedir. Bu kılavuzlarda, qSOFA'nın, SIRS, NEWS (National Early Warning Score) ve MEWS (Modified Early Warning Score) gibi diğer tarama araçlarıyla karşılaştırıldığında daha sınırlı bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Bununla birlikte, SIRS kriterlerinin, enfeksiyonun tanımlanmasında halen yararlı bir araç olmaya devam ettiği vurgulanmaktadır. Çalışmalar, enfeksiyonun neden olduğu organ fonksiyon bozukluğunun erken teşhisinde, qSOFA'nın SIRS kriterlerine kıyasla daha spesifik, ancak daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Kılavuzlarda, pozitif bir qSOFA sonucunun, klinisyenleri sepsis olasılığı konusunda uyarması gerektiği belirtilmiş; ancak qSOFA'nın tek başına tarama aracı olarak kullanılmasının uygun olmadığı ifade edilmiştir (10,11). Bu bulgular, enfeksiyon ve sepsis şüphesinin yönetiminde birden fazla aracı bir arada değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır.

2.1.1. Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite

Sepsis, her cinsiyette ve yaş grubunda görülebilen küresel bir sağlık problemi olup, engellenebilir ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (12). 2017 yılında yapılan bir meta-analize göre, küresel sepsis vaka sayısı 48,9 milyon olarak bildirilmektedir. Bu vakaların 11 milyonu ölümle sonuçlanmış ve 2017 yılındaki toplam ölümlerin %19,7'sini oluşturduğu belirtilmiştir. Söz konusu meta-analizde sepsisin kadınlarda görülme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (13).

Türkiye'de sepsis yaygınlığı ve ölüm oranları üzerine, 2018 yılında Baykara ve arkadaşları tarafından çok merkezli bir prevalans çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya, 94 merkezdeki 132 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) bulunan 1499 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, Sepsis-1 kriterlerine göre SIRS, şiddetli sepsis ve septik şok olarak sınıflandırılmış; septik şoklu hastalar ayrıca Sepsis-3 kriterlerine göre de değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, 237 hastada (%15,8) SIRS bulgusu olmadan enfeksiyon, 163 hastada (%10,8) SIRS kriterlerini karşılayan enfeksiyon, 260 hastada (%17,3) ciddi sepsis ve 203 hastada (%13,5) septik şok saptanmıştır.

Septik şoklu hastalarda mortalite oranı %70,4 ile en yüksek orana sahipken, bunu %55,7 ile ağır sepsisli hastalar, %31,2 ile enfeksiyon ve SIRS kriterlerini sağlayan hastalar, %24,8 ile yalnızca enfeksiyon saptanan hastalar takip etmiştir. Sepsis-3 kriterlerine göre 104 hasta (%6,9) septik şok tanısı almış ve bu grupta mortalite oranı %75,9 olarak belirlenmiştir. Türkiye'de sepsis nedenli yüksek mortalite oranları; yüksek antibiyotik direnci ve yoğun bakım ünitelerindeki imkan farklılıkları ile açıklanmıştır (14).

Sepsis insidansındaki artışın aksine, etkin tedavi yaklaşımları ve destekleyici bakım yöntemlerinin uygulanmasıyla mortalite oranlarında azalma gözlenmektedir (15)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.1.2. Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Sepsis ve septik şok; çeşitli mikroorganizmalara bağlı toplum kökenli veya hastane kökenli enfeksiyonlar sonucunda oluşabilmektedir.

Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* sıkça izole edilen patojenlerdir. Gram-negatif bakteriler arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* öne çıkmaktadır. Mantar enfeksiyonları, uzun kemoterapi veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda *Candida* türleriyle ilişkilidir (11). Bazı sepsis vakalarında tanımlanabilir bir organizma saptanamaz ve bu durum "kültür negatif sepsis" olarak adlandırılır.Bu durumda klinik bulgular ve laboratuvar testleri tanıyı desteklerken, spesifik bir patojen belirlenemez (15). Sepsis hastalarının üçte birinde tüm kültürlerin negatif olduğu rapor edilmiştir (16).

Fungal sepsis, son yıllarda artış göstermekle birlikte bakteriyel sepsise göre daha seyrek görülür. Yoğun bakımda tedavi gören immünsüprese hastalarda ve intravenöz madde kullanan bireylerde insidans yükselmektedir (17). Yenidoğan ve yanık ünitelerinde fungal enfeksiyon oranları yüksektir. Risk faktörleri arasında santral venöz kateterler, total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotikler, hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, abdominal cerrahiler, GİS perforasyonları, anostomoz kaçakları ve pankreatit bulunmaktadır (18,19).

Sepsise neden olabilen virüsler arasında *influenza A ve B*, RSV (*solunumsal sinsityal virüs*), koronavirüs, insan metapnömovirüs, parainfluenza virüsü, adenovirüstip 1 ve 3, enterovirüs ve rinovirüs yer alır (20).

Duyarlı bireylerde herhangi bir enfeksiyon, sepsisin gelişmesine neden olabilir. Sepsis ve septik şok için temel risk faktörleri arasında ileri yaş (≥65), erkek cinsiyet, genetik yatkınlık, diyabet, obezite, immünsüpresyon, yoğun bakım yatışı ve önceki hastane yatışları bulunmaktadır. Ayrıca, bakteriyemi, toplum kaynaklı pnömoni, son 90 gün içinde antibiyoterapi öyküsü, majör travma ve yanıklar da risk faktörleri arasında yer alır (21,22). Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin de sepsis riski genellikle daha yüksek bulunmuştur (23).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.1.3. Sepsis Klinik

Sepsisin klinik belirtileri, enfeksiyonun başlangıç bölgesi, etken organizmanın özellikleri, akut organ fonksiyon bozukluğunun türü, hastanın mevcut sağlık durumu ve tedaviye başlanma süresine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Hem enfeksiyon hem de organ disfonksiyonu tablosu bazı durumlarda belirsiz bir seyir izleyebilmektedir (16).

Şüpheli veya tanısı doğrulanmış sepsis olgularında genellikle ateş, taşikardi, lökositoz ve hipotansiyon klinik tabloyu oluşturan başlıca bulgular arasında yer almaktadır (11,24). Ateş, sepsiste sık gözlenen bir semptom olmasına rağmen, ateşin yokluğu sepsis tanısını dışlamaz. Özellikle yaşlı bireyler, immünsüprese hastalar ve kronik alkol kullanımı olan kişilerde hipotermi veya normotermi gözlenme olasılığı daha yüksektir (25).

Sepsisin semptom ve bulguları spesifik olmamakla birlikte, en sık etkilenen sistemlerin başında solunum sistemi yer almaktadır. Solunum hızında artış ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı, sepsiste erken dönemde gözlenen bulgular arasındadır (24). Kardiyovasküler sistemdeki etkilenme genellikle vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ve miyokard fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Kardiyak depresyon, iskemik nedenlerden ziyade inflamatuar moleküllerin salınımı sonucunda gelişmektedir (26).

Hipovolemiye bağlı hipoperfüzyon, hipoksi, hipotansiyon ve nefrotoksik ajanların kullanımı, akut tübüler nekrozun (ATN) temel nedenleri arasında yer almakta olup, bu durum sepsis kaynaklı akut böbrek hasarının (ABH) temel mekanizması olarak kabul edilmektedir. Sepsis ilişkili ABH sepsis başlangıcından sonraki 7 gün içinde ortaya çıkan böbrek hasarı olarak tanımlanır (27).

Sepsiste sık görülen santral sinir sistemi bulguları arasında bilinç değişikliği ve ensefalopati öne çıkmaktadır. Bu bulguların temel patogenezi nöro-inflamasyona dayanmaktadır (28). Hematolojik olarak, anemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) sık görülen bulgular arasındadır (29,30).

Hepatobiliyer sistem ise genellikle daha az etkilenmekle birlikte, karaciğer disfonksiyonu ciddi bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Sepsis vakalarının %2'sinden azında karaciğer hasarı görülmektedir. Sepsis ilişkili karaciğer hasarı için etkin bir prognostik kriter tespit edilmemiştir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Sepsis ilişkili karaciğer hasarının zamanında tanınması ve etkin bir şekilde yönetilmesi, bu durumla ilişkili mortaliteyi azaltmada kritik bir öneme sahiptir (30,31).

2.1.4. Sepsis Tanı

Sepsis ve septik şok tanısı için spesifik bir tanısal test bulunmamaktadır. Bu sendrom, klinik, laboratuvar ve patofizyolojik değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır (32).

Sepsis tanısı ve organ fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde, şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak 2 veya daha fazla SOFA skoru artışı önemlidir (10,11)

Sepsis ve septik şok ayırıcı tanısında, diğer şok tipleri (hipovolemik, kardiyojenik, nörojenik, anaflaktik, obstrüktif) ve endokrin bozukluklar (tiroit fırtınası, miksödem koması, adrenal kriz) göz önünde bulundurulmalıdır (24,25).

Sepsis tanısı ve klinik izleminde kullanılan biyobelirteçlere ilişkin literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Lökosit sayısı (*WBC – White Blood Cell*), nötrofil/lenfosit oranı (*NLO*), trombosit sayısı, *INR (International Normalized Ratio)*, fibrinojen, *C-reaktif protein (CRP)*, prokalsitonin ve laktat düzeyini de içeren 178 biyobelirtecin karşılaştırıldığı çalışmalar, ideal bir biyobelirteci belirleyememiştir (33).

Lökosit sayısı: >12($x10^3/\mu L$) veya <4($x10^3/\mu L$) veya %10'dan fazla olgunlaşmamış form içeren normal WBC sayısı.

Kan şekeri: Diyabet yokluğunda plazma glukozunun >140 mg/dL veya 7,7 mmol/L olması.

Plazma C-reaktif proteini (CRP): Normal değerin iki standart sapma üzerinde.

Arteriyel hipoksemi: PaO2 / FiO2 <300.

Kreatinin artışı: >0,5 mg/dL veya 44,2 μmol/L.

Koagülasyon anormallikleri: *INR* >1,5 veya *aPTT* >60 saniye.

Trombositopeni: Trombosit sayısı <100.000/μL. Sepsis ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilirübin: Plazma toplam bilirübini >4 mg/dL veya 70 μmol/L. Sepsis ciddiyetinin belirlenmesinde önemlidir.

Laktat: Normalin laboratuvar üst sınırından daha yüksek. Yüksek serum laktat (>2 mmol/L), organ hipoperfüzyonunun bir belirtisi olabilir. Serum laktat Üzeyinin ≥4 mmol/L olması, septik şokla uyumlu olmakla birlikte tanısal kabul edilmez (34).

Prokalsitonin: Normal değerin iki standart sapma üzerinde. Yüksek serum prokalsitonin düzeyleri genellikle bakteriyel enfeksiyon ve sepsisle ilişkilendirilir. Ancak, prokalsitonin sepsisi septik olmayan sistemik inflamasyondan ayırt etmede yeterli olmayabilir (35).

Görüntüleme yöntemlerinin seçimi, hastanın klinik durumu, semptomları ve muhtemel tanıların bir kombinasyonuna dayanır. Tedavi planı ve hasta sonuçları üzerinde doğrudan etkisi olabilecek birçok faktör değerlendirilmelidir (24,25,30).

Göğüs Radyografisi: Solunum sistemi ile ilgili özellikle pnömoni gibi birçok durumun değerlendirilmesinde temel bir araçtır.

Ekokardiyografi: Endokardit şüphesi durumunda kalp kapaklarını ve kalp boşluklarını değerlendirmek için kullanılır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Toraks, karın veya pelvisin detaylı görüntülenmesi gereken durumlarda kullanılır. Örneğin, ampiyem veya parapnömonik efüzyon şüphesi varsa toraks BT tercih edilebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Spinal veya epidural apse şüphesi gibi nadir durumlarda kullanılabilir.

Ultrasonografi (USG): Özellikle hepatobiliyer patolojiler gibi karın içi organların değerlendirilmesinde tercih edilir.

Lomber Ponksiyon: Santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi durumlarda beyin omurilik sıvısının analizi için gereklidir.

Kranial Görüntüleme (BT, MRG): Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda uygulanır.

Sepsis ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda, kültürde bir mikroorganizmanın üremesi, sepsis tanısını güçlü bir şekilde destekler. Ancak sepsis vakalarının bir kısmında

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

kültürlerde mikroorganizma üremememesi durumu (kültür negatif sepsis) sıkça gözlenmektedir. Bu nedenle, ampirik antibiyotik tedavisinin başlatılması için pozitif bir kültür sonucuna ihtiyaç duyulmamaktadır ve bu durum tanı kriterlerine dahil edilmemektedir. Buna rağmen, şüphelenilen enfeksiyon odaklarına yönelik mümkün olduğunca tüm kültür örneklerinin alınması, tanı ve tedavi yönetiminde büyük önem taşır (15,36).

2.1.5. Sepsis Tedavi

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı kontrolsüz bir immün yanıtı sonucu gelişir ve organ disfonksiyonlarına yol açarak yaşamı tehdit edebilir. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen sepsis ve septik şok, yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Bu nedenle, erken tanı ve etkin yönetim, hasta sağkalımını iyileştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir (10,11)

2021 Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, sepsis tedavisindeki temel hedefleri şu şekilde tanımlamaktadır:

Etkili ve uygun antimikrobiyal tedavi: Enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla erken ve doğru antimikrobiyal tedavi başlanması.

Doku perfüzyonunun sağlanması için sıvı resüsitasyonu: Doku oksijenasyonu ve perfüzyonun hızlı bir şekilde düzeltilmesi.

Organ disfonksiyonunun değerlendirilmesi ve ileri müdahaleler: Çoklu organ yetmezliğini önlemek için organ fonksiyonlarının düzenli izlenmesi ve gerekli müdahalelerin zamanında yapılması (10).

Septik şok hastalarında doku oksijenizasyonu ve perfüzyonunun sağlanamaması durumunda, kardiyak debiyi optimize etmek için erken sıvı resüsitasyonu önemlidir. Düşük kan basıncı ve yüksek serum laktatı düzeyleri, sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonunun temel göstergeleridir. Bu tür hastalarda perfüzyon bozukluklarının hızla düzeltilmesi, organ yetmezliği riskini azaltmak için hayati bir gerekliliktir.

Erken başlanan sıvı resüsitasyonu ve antibiyotik tedavisi, hedefe yönelik yaklaşımların temelini oluşturur ve hasta mortalitesinde belirgin bir azalma sağlayabilir (10,11)

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Antimikrobiyal tedavi, sepsis ve septik şok tedavisinde temel yaklaşımdır (10,11).Tedavinin ampirik olarak seçimi, enfeksiyonun yeri, önceki antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon durumu ve dirençli organizmalar için risk faktörleri gibi klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayanmalıdır. Uygun ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi genellikle karmaşık bir süreçtir; bu nedenle sık görülen patojenlere yönelik risk faktörlerinin dikkate alınması yararlı olabilir (11,37,38).

Başlangıç tedavisinde geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar önerilmektedir. Çoklu ilaca dirençli Pseudomonas aeruginosa veya Acinetobacter baumanii gibi gram negatif patojenler ile metisiline dirençli Staphylococcus aureus(MRSA) gibi gram pozitif patojenlerden şüphelenildiğinde, kombine antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir (10,11,37,38)

Tedavinin başlangıcında yükleme dozu, terapötik seviyeye hızlı bir şekilde ulaşmak için etkili bir stratejidir. Bununla birlikte, idame dozları böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre ayarlanmalı ve gerektiğinde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının görüşü alınmalıdır (11). Ayrıca, hastanın klinik durumu ve kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi günlük olarak gözden geçirilmelidir (11,37,39).

Hemodinamik fonksiyonların etkin bir şekilde desteklenmesi, sepsis ve septik şok hastalarının sağkalımı için kritik öneme sahiptir (11).

Resüsitasyon sıvıları izotonik kristaloidler ve kolloidler olarak iki gruba ayrılır. Dengeli kristalloidler, plazmaya yakın elektrolit içeriği nedeniyle tercih edilmektedir. (10,11). Kolloidler ise damar dışına sızıntıyı azaltma ve damar içi hacmi daha uzun süre koruma potansiyelleri nedeniyle geçmişte tercih edilmiştir. Ancak, kolloidlerin sepsis mortalitesini azaltmada kristalloide üstünlüğünü tutarlı bir şekilde gösteren veriler bulunmamaktadır (11,40,41)

Septik hastalara uygulanacak toplam sıvı miktarı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, septik bireylerde ilk 3 saat içinde en az 30 mL/kg intravenöz (IV) kristalloid uygulanmasını önermektedir (10,11). Son yıllarda, sıvı toleransı ve sıvı duyarlılığına göre bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ön plana çıkmıştır (42,43). Ayrıca, literatürde aşırı sıvı yüklemesinin kötü klinik sonuçlara yol açabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (44).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İnotropik ilaçlar, septik şok tedavisinin temel unsurlarından biridir (1,. (10)Güncel sepsis kılavuzları, sıvı resüsitasyonu ile hedef ortalama arter basıncına (OAB) ulaşılamaması durumunda ilk saat içinde inotropik ajan başlanmasını önermektedir. 65 mmHg OAB, mortalite ve morbidite açısından eşik bir değer olarak kabul edilmiştir (10,11). Daha yüksek OAB hedeflemenin düşük mortalite ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (45).

İlk seçenek olarak norepinefrin önerilmektedir. Çalışmalar, 0,1-1,2 µg/kg/dak dozunda erken norepinefrin uygulamasının hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine olumlu etkilerini ortaya koymaktadır (46,47). Vazopressin, hedef OAB'ye ulaşmak için ikinci basamak bir seçenek olarak önerilmektedir ve 0,25-0,5 µg/kg/dk dozunda kullanılması önerilir. Norepinefrin ve vazopressin ile yanıt alınamayan durumlarda, sınırlı kalmak kaydıyla epinefrin üçüncü seçenek olarak kullanılabilir (10).

Oksijen tedavisi, sepsis ve septik şok dahil olmak üzere birçok tıbbi acil durumda yaygın olarak uygulanmaktadır. Güncel Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, rezervuar maske ile SpO2'nin %94-98 aralığında tutulmasını, hiperkapnik solunum yetmezliği riski olan hastalarda ise SpO2'nin %88-92 aralığında hedeflenerek titre edilmesini önermektedir (10,11).

Mekanik ventilasyonun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri nedeniyle, invaziv olmayan ventilasyon yerine yüksek akışlı nazal kanül önerilmektedir (10,11).

Mekanik ventilasyon için son kılavuzlarda güncellenmiş bir öneri bulunmamaktadır. Ancak yakın dönemde yapılan iki çalışma, düşük tidal hacimli ventilasyonun (10 mL/kg'dan 6 mL/kg'a) kullanılmasını önermiş ve bu yaklaşımın acil servis hastalarında daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (48).

2.2. İNTRA-ABDOMİNAL SEPSİS

İntra-abdominal enfeksiyon (İAE), konağın peritonda bulunan mikroorganizmalara ve bunların toksinlerine karşı geliştirdiği sistemik inflamatuar yanıtı ifade eder (49,50). İntra-abdominal sepsis ise intra-abdominal enfeksiyon odağı ile birlikte SOFA skorunda ≥2 puanlık bir artışı tanımlar(51,52).

Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES, World Society of Emergency Surgery) tarafından 2017 yılında yapılan toplantıda, intra-abdominal enfeksiyonlar geniş bir klinik durum yelpazesi olarak ele alınmıştır. Bu kapsamda, enfeksiyonun anatomik sınırları,

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

etken patojenler, direnç paternleri ve hastanın klinik durumu bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (53). Genel kabul gören bir sınıflamaya göre, İAE'ler komplike ve komplike olmayan olmak üzere ikiye ayrılır.

Komplike olmayan İAE, enfeksiyonun yalnızca tek bir organla sınırlı olduğu ve peritona yayılmadığı durumları kapsar. Bu tip enfeksiyonlarda, enfeksiyon odağı cerrahi eksizyon ile kontrol altına alınabilir ve cerrahi sonrası antibiyoterapi genellikle gerekli değildir. Buna karşılık, komplike İAE'de enfeksiyöz süreç organ sınırlarını aşarak peritona ilerler ve lokalize ya da yaygın peritonite neden olabilir (53).

2.2.1. İntra-Abdominal Sepsis Epidemiyoloji ve Mortalite

İntra-abdominal sepsis (İAS), sepsis nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta ve yaklaşık %30 gibi yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde görülen sepsis vakalarının büyük bir kısmının intra-abdominal enfeksiyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (49,54).

2019 yılında yayımlanan ve 2621 hastayı kapsayan çok merkezli AbSeS kohort çalışmasında, intra-abdominal enfeksiyonu ve sepsisi olan hastaların ortalama yaşının 66 olduğu, %56,9'unun erkek olduğu, %31,6'sında enfeksiyon kaynağının toplum kökenli olduğu ve genel mortalite oranının %29,1 olarak tespit edildiği belirtilmiştir (55).

Dünya Acil Cerrahi Derneği'nin 2017 yılında yayımladığı intra-abdominal enfeksiyonların yönetimine ilişkin kılavuzunda, sepsis durumuna göre mortalite oranları şu şekilde bildirilmiştir:

Sepsis olmayan hastalar için %1,2

Sadece sepsis olan hastalar için %4,4

Şiddetli sepsis tanısı alan hastalarda %27,8

Septik şoku olan hastalarda %67,8 (53)

2.2.2. İntra-Abdominal Sepsis Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İntra-abdominal enfeksiyonların etiyolojisi genellikle polimikrobiyal nitelikte olup, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı etkenler farklılık göstermektedir (53).

Toplum kaynaklı intra-abdominal enfeksiyonlarda bakteriyolojik kültürlerin hasta sonuçları üzerinde etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Bu enfeksiyonların genellikle

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

hastanın kendi florasından kaynaklanması nedeniyle patojenler öngörülebilir olup mikrobiyolojik tanının bireysel hasta yönetimini nadiren etkilediğine ulaşılmıştır (56).

Dünya çapında yapılan komplike intra-abdominal enfeksiyonlar çalışmasında (CIAOW, Complicated Intra-Abdominal Infections Worldwide), hastane kaynaklı enfeksiyonlarda patojenlerin daha az öngörülebilir olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla perioperatif kültürlerin rutin olarak alınması önerilmektedir (57–59).

İntra-abdominal enfeksiyon ve sepsisi olan hastalarda en sık karşılaşılan patojenler gram negatif bakterilerdir. Bunlar arasında özellikle E. coli ve Klebsiella spp yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca, Enterococcus spp gibi gram pozitif bakteriler de önemli sıklıkta izole edilmektedir (49,57,58,60).

Abdominal sepsis için risk faktörleri genel olarak diğer sepsis türleriyle benzerlik göstermektedir. İleri yaş, immünsüpresyon, malign hastalıklar, önceden mevcut tıbbi komorbiditeler, yüksek risk skorları (SAPS-3, SOFA skorları gibi), kaynak kontrolünün genellikle >24 saat içinde sağlanamaması ve hastane kaynaklı İAE'lerin varlığı, yüksek risk faktörleri arasında yer almaktadır (61).

Yaş tek başına belirleyici bir faktör olmasa da, yaşlı hastaların mortalite ve morbidite açısından daha yüksek risk taşıdığı kabul edilmektedir. Malign hastalığı olan İAE'li hastalar, kötü prognoz açısından yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir (62,63). Yapılan bazı çalışmalarda, başvuru öncesi fonksiyonel durumun da etkili olduğu belirtilmiş ve huzurevinde kalan hastaların bağımsız bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite riski taşıdığı gözlenmiştir (64).

Yoğun bakımda tedavi gören intra-abdominal enfeksiyon hastalarını kapsayan bir çalışmada, geç başlayan sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, yaygın peritonit, sepsis ve septik şok, mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İntra-abdominal enfeksiyon türünden bağımsız olarak, enfeksiyon kaynağı, anatomik bozulma ve hastalık şiddetinin hasta sonuçları üzerinde doğrudan etkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca temel olarak gram negatif patojenlere bağlı antimikrobiyal direncin, kaynak kontrol başarısızlığı gibi daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildiği ifade edilmektedir (55).

Apandisit, divertikülit ve perfore ülserler gibi belirli organlara bağlı intraabdominal enfeksiyonlar için prognostik skorlar geliştirilmesine yönelik çalışmalar

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

bulunmakla birlikte, bu skorların yüksek doğruluk, prediktif değer, geçerlilik ve genellenebilirlik açısından yeterli olmadığı vurgulanmıştır (65,66).

2.2.3. İntra-Abdominal Sepsis Klinik

İntra-abdominal sepsiste önce sepsis tanısı konulmalı, ardından kaynağı araştırılmalıdır. Diğer sepsis türlerinde olduğu gibi, klinik bulgular belirsiz olabilir; bu nedenle dikkatli bir yaklaşım gereklidir (49,50).

Siroz hastalarında primer peritonit, damar hastalığı, hipotansiyon veya yakın zamanda anjiyografi yapılmışsa barsak iskemisi ya da infarktı akla getirilmelidir. İntra-abdominal yabancı cisimler, diyaliz kanülleri, stentler ve kateterler enfeksiyon kaynağı olabilir. Steril başlayan akut pankreatit, komplike hale gelirse sekonder enfeksiyon oluşturabilir. Yaşlılarda divertikülit perforasyonları önemli enfeksiyon odakları arasındadır . Ayaktan başvuranlarda klinik belirtiler daha belirgin iken, hastanede yatan hastalarda tablo genellikle daha belirsizdir (49,50). Ayaktan başvuranlarda güvenilir öykü ve fizik muayene, generalize ya da lokalize karın ağrısı, ateş, titreme, kusma, bulantı, ileus ve ishal gibi intra-abdominal enfeksiyonu düşündüren belirtileri ortaya çıkarabilir. Geçirilmiş cerrahi, özellikle gastrointestinal anastomozlar, intra-abdominal sepsis şüphesini artırabilir . Hastanede yatanlarda ise tanı koymak daha fazla dikkat gerektirir. Yoğun bakımda entübe ve sedatize hastalarda sepsisin ilk işareti genellikle organ fonksiyonlarındaki bozulmadır (67).

Travma ya da cerrahi sonrası sıvı dengesinin sürekli pozitif seyretmesi, aşırı sıvı birikimi ile takipne, hipoksemi ve konfüzyon gibi bulgular, intra-abdominal enfeksiyon şüphesi uyandırmalıdır (67,68).

2.2.4. İntra-Abdominal Sepsis Tanı

2017 yılında Dünya Acil Cerrahi Derneği toplantısında, intra-abdominal enfeksiyonların tanısında erken klinik değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. Erken değerlendirme, tanı testlerinin optimize edilmesine yardımcı olmakta ve uygun yönetim planlarının daha hızlı uygulanmasını sağlamaktadır. Basamaklı bir yaklaşımın benimsenmesi, klinik ortam ve mevcut kaynaklara göre planlama yapılmasını, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinden başlayarak görüntüleme tetkiklerine kadar hastanın durumuna göre uyarlanmasını önermektedir (53).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İntra-abdominal enfeksiyon, sepsis veya septik şok tanısında; ultrasonografi (USG), nükleer tıp teknikleri, bilgisayarlı tomografi (BT), direkt karın grafisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Bu yöntemler, hastanın klinik durumu ve enfeksiyon kaynağına göre tercih edilmektedir (69,70)

Direkt karın grafisi, lokalize ileusta hava-sıvı seviyelenmeleri, mide-barsak perforasyonlarında diyafram altı serbest hava ve subhepatik veya subfrenik apselerde diyafram eventrasyonu gibi spesifik durumlarda kullanılabilir. Ancak, postoperatif hastalarda cerrahiden sonraki 7-8 gün boyunca serbest hava bulunabileceği unutulmamalıdır .Son yıllarda, intra-abdominal enfeksiyon hastalarında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tanıda sıkça kullanılmaktadır. Tomografinin duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen, radyasyon maruziyeti nedeniyle sonografinin avantajları yeniden değerlendirilmektedir (71).

USG, intra-abdominal apselerin görülmesinde, tiflit tanısında ve hepatobiliyer sistemin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Ancak açık yaralar, barsak gazları, obezite, drenaj kateterleri ve stomalar USG'nin etkinliğini sınırlayabilir . BT, intra-abdominal sepsis kaynağını belirlemede %95'in üzerinde bir başarı sağlamaktadır. Fistül ya da anastomoz kaçağı gibi durumların tespitinde kontrast madde kullanılması önerilir. Barsak gazları, drenler veya stoma varlığı gibi durumlar BT'nin etkinliğini etkilemez. İyi bir görüntüleme için oral ve intravenöz kontrast kullanımı önerilir (72).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle USG'nin yetersiz kaldığı gebelerde tercih edilmektedir (73).

Görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olduğu durumlarda, tanısal laparoskopi tanıyı doğrulamada kullanılabilir. Laparoskopi, tanı oranı %86 ile %100 arasında değişen yüksek doğruluğa sahiptir (53).

İntra-abdominal enfeksiyon, intra-abdominal sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalarda, kültürlerde organizma üremesi tanıyı desteklemektedir. Ancak drenaj örneklerinden elde edilen numunelerde biyofilm oluşumu nedeniyle yanlış sonuçlar alınabilir ve bu durum gereksiz antimikrobiyal kullanımına yol açabilir (74).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.2.5. İntra-Abdominal Sepsis Tedavi

İntra-abdominal enfeksiyona bağlı sepsis ve septik şoklu hastaların tedavisinde antibiyotik kullanımı ve kaynak kontrolü kritik öneme sahiptir (49,53). Kaynak kontrolü, enfeksiyon kaynağını yok etmek ve devam eden kontaminasyonu durdurmak için alınan tüm önlemleri içerir. Kaynak kontrolünün zamanlaması ve yeterliliği, İAE'lerin yönetiminde temel konular arasında yer almakta olup, yetersiz veya gecikmiş müdahalenin olumsuz sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir (77)(49,53). 2016 Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzları, sepsis veya septik şok hastalarında acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun anatomik olarak hızlı bir şekilde tanımlanmasını veya dışlanmasını önermektedir (8).

Cerrahi girişim, intra-abdominal sepsisin tedavisinde halen en etkili terapötik strateji olarak kabul edilmektedir. Cerrahi kaynak kontrolü; perfore,nekroze veya enfekte bir organın rezeksiyonu, nekrotik dokunun debride edilmesi gibi prosedürleri içermektedir (53). Ancak, bazı çalışmalar antimikrobiyal tedaviye olumlu yanıt veren seçilmiş hastalarda kesin kaynak kontrolü olmadan tedavinin mümkün olabileceğini göstermektedir (53).

Ayrıca, yeterince lokalize edilmiş, geniş lokülasyonları bulunmayan sıvı koleksiyonlarının, kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile perkütan drenaj yoluyla etkili bir şekilde tedavi edilebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (53,75,76).

2.3. İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem, dış uyaranlara karşı vücudun iç dengesini sağlamak gibi kritik bir işlev üstlenir (77). Bu denge, homeostaz olarak tanımlanır ve immün sistem tarafından çeşitli mekanizmalarla sürdürülür. İlk olarak, mantar, bakteri ve virüs gibi yabancı mikroorganizmalarla savaşarak enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Ayrıca, bağışıklık sistemi yara iyileşmesinde de temel bir rol oynar. Doku hasarı durumunda doğal bağışıklık hücreleri, inflamatuar yanıtı başlatmak için sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi sinyal molekülleri salgılar. Bu inflamasyon, keratinosit gibi hücrelerin çoğalması ve migrasyonunu uyararak yara iyileşmesine katkıda bulunur (78).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bağışıklık sistemi, istenmeyen, etkisiz veya hasarlı hücrelerin apoptoz yoluyla ortadan kaldırılmasından ve bu hücre kalıntılarının fagositik mekanizmalarla temizlenmesinden de sorumludur (79). Bu şekilde immün yanıt, kanser gelişimini önlemek için neoplastik hücrelerin sürekli gözetiminden sorumlu bir sistem olarak ayrı bir önem taşır (80).

Bir immün yanıt oluşturmak veya dokudan enfeksiyonu etkisizleştirmek için çok sayıda özelleşmiş hücre tipi birlikte çalışır. İmmün sistemin bu hücreleri, doğuştan gelen ve edinsel immün sistem olarak iki gruba ayrılır. Zararlı maruziyetlere karşı ilk savunmayı doğuştan gelen immün sistem yapar. Hızlı ve spesifik olmayan bu yanıt, doğal bağışıklık hücrelerinin hasarlı bölgeye gelmesiyle başlar (81). Ancak doğal bağışıklık sistemi enfeksiyonu etkisiz hale getiremediği durumlarda edinsel bağışıklık sistemi devreye girer. Antijenik uyarı sonucunda, 4-7 gün içinde immünolojik bellek oluşarak tekrarlayan maruziyetlerde daha hızlı ve spesifik bir yanıt geliştirilir (82).

Doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri, parakrin etkiler ve hücresel etkileşim yoluyla uyum içinde çalışarak vücudun korunmasını ve homeostazı sürdürmeyi hedefler.

2.3.1. Doğal Bağışıklık ve Edinsel bağışıklık

Doğal bağışıklığın anlaşılabilmesi için bu sistemde yer alan hücrelerin ve bunların temel işlevlerinin tanımlanması gereklidir. Bu sistemde öne çıkan hücreler arasında nötrofiller, makrofajlar, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler (DC) bulunmaktadır(83).

Nötrofiller, patojenlerin temizlenmesinde görev alan önemli bir doğal bağışıklık hücresi türüdür. Enflamasyonun başlatılmasında ve sonlandırılmasında etkili rol oynarlar(84). Kanda en yaygın bulunan lökositler olup, hasarlı bölgelere hızla göç edebilirler(85). Fagositik özelliklerinin yanı sıra oksidatif stres salınımı ve bağışıklık hücrelerini modüle eden sitokin/kemokin salgılama gibi mekanizmalarla patojenleri etkisiz hale getirebilirler(86). Ayrıca IFN-γ etkisiyle PD-L1 ekspresyonu yaparak lenfosit temelli immün yanıtı baskılayabilirler(87).

Monositler de fagositik özellik taşıyan doğal bağışıklık hücreleridir. Patojenleri fagosite etmenin yanı sıra bağışıklık yanıtlarını düzenleyerek edinsel bağışıklık hücreleriyle etkileşim sağlarlar(88). Monositler dolaşımdan dokulara geçerek makrofajlara ve dendritik hücrelere dönüşebilir(89).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Makrofajlar, fagositoz yaparak patojenleri işleyen ve edinsel bağışıklık hücrelerine sunan doğal bağışıklık hücreleridir. MHC II reseptörleri aracılığıyla yardımcı T hücrelerine antijen sunabilir ve immün yanıtı aktive edebilirler. Bunun dışında, hasarlı dokulardaki atık maddeleri temizleyerek yara iyileşmesine katkı sağlarlar(90). Makrofajlar, klasik yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M1) ve alternatif yoldan aktive edilmiş makrofajlar (M2) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılabilir. M1 makrofajları, IFN-γ ve lipopolisakkaritlere yanıt olarak aktive olurken, MHC II ve CD86 ekspresyonu yapabilirler. M2 makrofajları ise IL-4 etkisiyle aktive olur ve CD206 gibi reseptörlerin ekspresyonunu gerçekleştirirler(91).

M1 makrofajları genellikle enflamasyonun ve enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında görev alırken, M2 makrofajları daha çok yara iyileşmesinde rol oynar . Ayrıca makrofajlar, karşılaşılan uyaranlara bağlı olarak makrofaj değişimi adı verilen bir süreçle iki fenotip arasında geçiş yapabilir (92).

Akciğerlerde yerleşim yerine göre interstisyel makrofajlar (IM) ve alveolar makrofajlar (AM) olmak üzere iki farklı grup tanımlanmıştır. İnterstisyel makrofajlar IL-1 ve IL-6 salgılarken, stres faktörü olan lipopolisakarit maruziyeti sonrasında AM'lerin daha sitotoksik davrandığı görülmüştür (93).

Monositlerden farklılaşan dentritik hücreler, doğal bağışıklık sisteminin bir diğer önemli elemanıdır. CD11c ve MHC II yüzey belirteçleri ile tanınırlar(94). Dentritik hücreler, bir patojeni fagosite ettikten sonra antijen sunumu yaparak kazanılmış bağışıklık sistemiyle bağlantı kurar ve bu sistemler arasında köprü oluşturur (95).

Monosit türevi DC'ler (mDC'ler) dışında geleneksel DC'ler (cDC'ler) ve plazmasitoid DC'ler (pDC'ler) de mevcuttur (94). Özellikle pDC'ler, antijen tanımada ve IL-6, TNF-α, IFN-y gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasında etkilidir(96). Ayrıca, antijenin türüne bağlı olarak dentritik hücrelerin sitokin profilleri değişebilir (94).

Doğal bağışıklık sisteminin bir başka hücresi olan sitotoksik NK hücreleri, enfekte hücrelerde yapısal bozukluk oluşturarak hedefe yönelik etki gösterir (97). Bunun yanında, tümör hücrelerini yok etmede görev alır ve kansere karşı özel bir rol üstlenir (98). NK hücrelerinin immün kontrol noktası inhibitörlerindeki önemi, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dikkat çekmektedir (99).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Edinilmiş bağışıklık sistemi, temelde iki ana hücre türü olan B ve T lenfositlerden oluşmaktadır. B hücre yanıtı, genellikle sıvısal bağışıklık olarak ifade edilir ve antikor üretimi yoluyla patojenlere yanıt vermeyi hedefler. B lenfositler, antijen bağlanması için yüzeylerinde bulunan benzersiz bölgeler (epitop) aracılığıyla, antijene özel tek tip antikor üretir. Uygun antijenle karşılaşan B lenfositler, aktive olarak efektör hücrelere dönüşür ve bu antijene yönelik antikor salgılar . Bunun yanında, B lenfositler antikor üretiminin ötesinde, T lenfositlere antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi fonksiyonlara da sahiptir (100).

T lenfositlere dayalı immün yanıt ise CD4+ (yardımcı, Th) ve CD8+ (sitotoksik, Tc) T lenfositler olmak üzere ikiye ayrılır. T lenfositlerin alt kümeleri, etkileşimde oldukları majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeninin sınıfına (I veya II) göre farklılaşmaktadır (101).

CD4 T lenfositler, antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC II reseptörleri ile etkileşim halindedir . CD8 T lenfositler ise çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC I reseptörleri aracılığıyla, hücre içi protein parçalarını tanır ve enfekte hücreleri yok eder (101).

CD4 Th hücreleri, bağışıklık yanıtını desteklemek amacıyla kemokin ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini uyarır; bu sayede CD8 T lenfositlerin patojenleri hedef almasına yardımcı olur ve B lenfositlerin antikor üretimini teşvik eder (102).

CD4 T lenfositler, spesifik uyarılarla farklılaşabilir. Bu alt kümenin bir bölümünü düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşturur. Treg hücreleri, bağışıklık yanıtını baskılayarak ve düzenleyerek periferik toleransın sürdürülmesine ve otoimmüniteye karşı korunmaya yardımcı olur. Treg hücrelerinin bağışıklık sistemini baskılama mekanizması yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu hücrelerin, mikro çevrelerindeki veya yakınlarındaki bağışıklık hücrelerinden enzim veya sitokin üretimini indükleyerek doğrudan ya da dolaylı olarak immün sistemini baskıladığı düşünülmektedir (103).

Treg hücreleri, spesifik mekanizmalarla farklı immün molekül alt birimlerini baskılar. Ayrıca bu hücrelerin, kanser immünitesinde önemli bir rol oynadığı ve kanser mikroçevresinde bulunduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerinin immün sistemi baskılayıcı fonksiyonları, kanser hücrelerine karşı gelişecek immün yanıtların da baskılanmasına yol açmaktadır (104). Bu durum, Treg hücrelerine olan bilimsel ilgiyi artırmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Edinilmiş bağışıklık sistemi, temelde iki ana hücre türü olan B ve T lenfositlerden oluşmaktadır. B hücre yanıtı, genellikle sıvısal bağışıklık olarak ifade edilir ve antikor üretimi yoluyla patojenlere yanıt vermeyi hedefler. B lenfositler, antijen bağlanması için yüzeylerinde bulunan benzersiz bölgeler (epitop) aracılığıyla, antijene özel tek tip antikor üretir. Uygun antijenle karşılaşan B lenfositler, aktive olarak efektör hücrelere dönüşür ve bu antijene yönelik antikor salgılar (100). Bunun yanında, B lenfositler antikor üretiminin ötesinde, T lenfositlere antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi fonksiyonlara da sahiptir (100).

T lenfositlere dayalı immün yanıt ise CD4+ (yardımcı, Th) ve CD8+ (sitotoksik, Tc) T lenfositler olmak üzere ikiye ayrılır. T lenfositlerin alt kümeleri, etkileşimde oldukları majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeninin sınıfına (I veya II) göre farklılaşmaktadır (50)(101).

CD4 T lenfositler, antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan MHC II reseptörleri ile etkileşim halindedir . CD8 T lenfositler ise çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC I reseptörleri aracılığıyla, hücre içi protein parçalarını tanır ve enfekte hücreleri yok eder (105).

CD4 Th hücreleri, bağışıklık yanıtını desteklemek amacıyla kemokin ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini uyarır; bu sayede CD8 T lenfositlerin patojenleri hedef almasına yardımcı olur ve B lenfositlerin antikor üretimini teşvik eder (102).

CD4 T lenfositler, spesifik uyarılarla farklılaşabilir. Bu alt kümenin bir bölümünü düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşturur. Treg hücreleri, bağışıklık yanıtını baskılayarak ve düzenleyerek periferik toleransın sürdürülmesine ve otoimmüniteye karşı korunmaya yardımcı olur. Treg hücrelerinin bağışıklık sistemini baskılama mekanizması yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu hücrelerin, mikro çevrelerindeki veya yakınlarındaki bağışıklık hücrelerinden enzim veya sitokin üretimini indükleyerek doğrudan ya da dolaylı olarak immün sistemini baskıladığı düşünülmektedir (103).

Treg hücreleri, spesifik mekanizmalarla farklı immün molekül alt birimlerini baskılar. Ayrıca bu hücrelerin, kanser immünitesinde önemli bir rol oynadığı ve kanser mikroçevresinde bulunduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerinin immün sistemi baskılayıcı fonksiyonları, kanser hücrelerine karşı gelişecek immün yanıtların da baskılanmasına yol açmaktadır (104). Bu durum, Treg hücrelerine olan bilimsel ilgiyi artırmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.3.2. T Lenfosit Düzenlenmesi

T lenfosit düzenlemesi, güçlü bir immün yanıt durumunda vücudu otoimmün tepkilere karşı korumak ve immün homeostazı sağlamak için kritik bir öneme sahiptir. T lenfositlerin antijenik yapıları tanımasında kullandığı temel reseptör, T hücre reseptörüdür (TCR). TCR'lerin, MHC molekülleri tarafından sunulan farklı afinitelere sahip geniş bir antijen ağını tanıma yeteneği, onu diğer tek bir liganda odaklanan hücre yüzey reseptörlerinden ayırmaktadır (106).

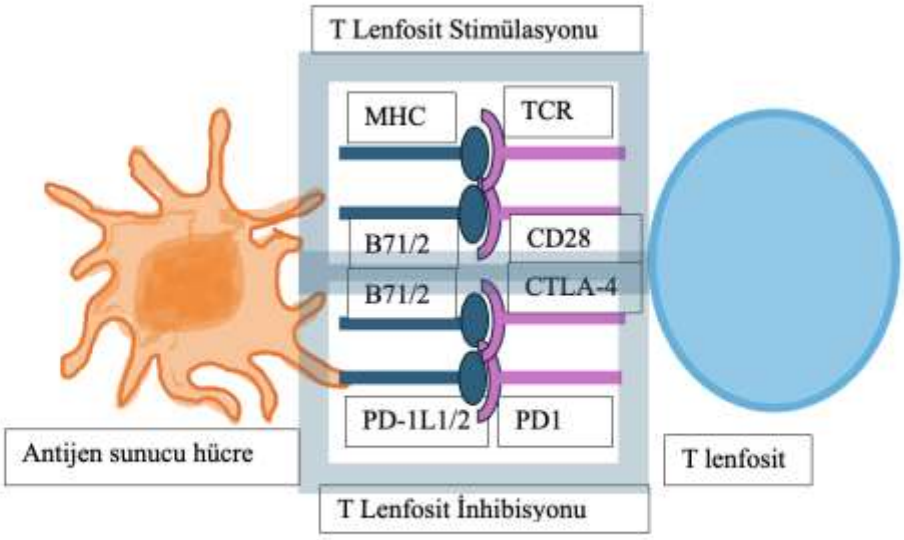
T lenfositlerin olgunlaşma merkezi olan timusta, T lenfositler pozitif ve negatif seçilime tabi tutulur. Pozitif seçilim kortekste gerçekleşir ve T lenfositlerin TCR aracılığıyla MHC moleküllerine bağlanabilirliğinin seçilimini ifade eder. Negatif seçilim ise medullada meydana gelir ve kendi hücrelerini tanıyan otoreaktif T lenfositlerin elenmesini sağlar. Bu mekanizma, otoimmünitenin önüne geçmek için önemli bir ilk adımdır (107). Timus korteksi ve medullasındaki her iki seçilimden de geçen T lenfositler, dalak ve lenf düğümleri gibi sekonder lenfoid organlara göç eder.

Timusta bazı T lenfositler, negatif seçilimden kaçabilir. Bu durum otoimmüniteye tehdit oluşturabilecek olsa da, immün sistemde bu otoreaktif T lenfositlere karşı koruma sağlayan ve periferik tolerans olarak bilinen mekanizmalar da bulunmaktadır (58). T lenfosit aktivasyonunun ve periferik toleransın önemli bir mekanizması, ikincil sinyal modeli olarak bilinen ve T hücre yüzeyindeki yardımcı uyarıcı reseptörler aracılığıyla gerçekleştir. İkincil uyarıcı moleküller, hedef hücrelerdeki antijenik olmayan reseptörlere bağlanarak MHC molekülü ile karşılaştıklarında T lenfosit yanıtını stimüle etmeyi veya baskılamayı amaçlar (108).

Programlanmış Ölüm 1 (PD-1) ve Sitotoksik T-Lenfosit İlişkili Antijen 4 (CTLA-4) molekülleri, otoimmüniteyi önlemede ve konak hücrelerin tanınmasını sağlamada kritik öneme sahip iki yardımcı uyarıcı moleküldür (109).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T lenfosit, konak hücre MHC'sine bağlandığında, CTLA-4 veya PD-1 kostimülatör reseptörlerinin ligandlarıyla etkileşim kurması sonucu immün yanıt baskılanır. Bu mekanizma sayesinde otoimmünite önlenir. Görüldüğü gibi, T lenfosit düzenlenmesinde birçok reseptör rol oynar; bunlardan bazıları immün yanıtı artırırken, bazıları ise baskılar (Şekil 2.2.).



Şekil2.2. T hücresi reseptörü(TCR), PD-1 ve CTLA-4 aracılığıyla T hücre düzenlenmesi.

2.3.3. Kanser ve İmmün Sistem

Kanser, normal vücut hücrelerinin anormal bir şekilde çoğalıp invaziv özellik kazanması ve metastaz yapması ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın son verilerine göre, dünyada her beş kişiden biri hayatı boyunca kansere yakalanabilmektedir ve bu durum ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.

İmmün sistem, kanserleşen hücreleri yüzeylerindeki antijenler aracılığıyla tanır ve bu hücreleri ortadan kaldırır. Malign hücrelerin yüzeylerinde antijenik özellikler taşıdığı ve T hücrelerinin malign hücrelere karşı bağışıklık tepkisi oluşturduğu düşüncesi, "İmmün gözetim" olarak adlandırılmıştır. Bu hipotezin mimarları, Macfarlane Burnet (1957) ve Lewis Thomas (1982) olarak bilinmektedir (110).

İlerleyen yıllarda, bağışıklık sisteminden kaçabilen ve zayıflatılmış immünojenisite barındıran tümörlerin bağışıklık sistemi tarafından desteklenebildiği gösterilmiştir. Bu bulgularla birlikte "İmmün düzenleme" kavramı ortaya atılmıştır (110).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu dinamik süreç, konakçının bağışıklık tepkisine karşı artan direnci sayesinde kanser hücrelerinin seçilmesine izin vermekte ve üç aşamada gerçekleşmektedir . Kanserin 3 E'si olarak ifade edilen bu aşamalar, eradike etme (elimination), denge (equilibrium) ve kaçış (escape) fazları olarak tanımlanmaktadır (110).

2.3.4. İmmünoterapi

Kanser hücrelerinin sağlıklı hücreler gibi davranarak kendilerini gizleme ve immün tepkiden kaçınma yetenekleri, sadece kanser hücrelerini hedefleyen tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Geleneksel kanser tedavilerinden biri olan kemoterapide, hücre bölünmesi ve hızlı çoğalma sürecine karşı ilaçlar kullanılarak kanser hücrelerinin hayatta kalması engellenmeye çalışılmaktadır. Ancak bu yaklaşım, bölünme yeteneğine sahip konakçı hücreler üzerinde istenmeyen toksik etkilere yol açmakta ve kemoterapi ile kanser yönetimini zorlaştırmaktadır (111).

Kanser gelişiminde, kanser hücrelerinin immüniteden kaçış mekanizmalarının önemli bir rol oynadığının anlaşılmasıyla, araştırmacılar geleneksel kemoterapi ve radyoterapinin hedef dışı toksik etkilerini azaltarak bağışıklık hücrelerinin özelliklerinden yararlanmayı amaçlayan tedavi yöntemlerine odaklanmıştır. Bu çabalar sonucu kanser immünoterapisi alanı ortaya çıkmıştır.

Kanser immünoterapileri, konak anti-tümör bağışıklığını aktive etmeyi, baskılayıcı tümör mikro ortamını değiştirmeyi ve bu sayede tümörün azalmasıyla hastaların hayatta kalma ihtimalini artırmayı amaçlamaktadır. Bu alanda özellikle T hücrelerinin mekanizmalarını anlamak ve kullanmak, araştırmalarda odak noktalarından biri haline gelmiştir (112).

Şu an itibariyle, çalışmalara konu olan veya tedavi amacıyla kullanılan üç farklı immünoterapi prensibi bulunmaktadır. Bunlar kanser aşıları, adaptif T hücre transferi tedavisi, immün kontrol noktaları ve inhibitörleridir.

2.3.4.1. Kanser aşıları: Kanser aşıları, tümör mikroçevrelerindeki antijenlerin T lenfositlere iletilmesi ve T lenfositlerin tümör hücresi tespitini kolaylaştırması gibi yöntemlerle T hücrelerinin tümörü yok etmesini sağlayan bir kanser tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (113). Bu aşılar hem profilaktik hem de terapötik amaçlarla kullanılabilecek alternatif bir immünoterapötik yöntemdir. ABD FDA tarafından profilaktik amaçla onaylanan aşılar arasında servikal kanser profilaksisi için human

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

papilloma virüs (HPV) aşısı ve hepatosellüler karsinom profilaksisi için hepatit B virüs (HBV) aşısı yer almaktadır.

Terapötik olarak ise ilk kez hormon rezistan prostat kanserli hastalarda genel sağ kalımı artırdığı gösterilen Sipuleucel-T aşısı onaylanmıştır. Bu aşı, immün hücre bazlı bir aşıdır (114).

2.3.4.2. Adaptif İmmünoterapi: Adaptif T hücre transferi tedavisi, antitümör özelliği bulunan modifiye edilmiş immün sistem hücrelerinin hastalara transfer edilmesi yöntemidir. Bu tedavi, T hücresi reseptörlerini eksprese eden genetiği değiştirilmiş T hücreleri, tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) veya kimerik antijen reseptörlerini (CAR) taşıyan hücrelerin hastaya aktarılmasıyla uygulanmaktadır (115).

TIL, hazırlanması en kolay yöntemlerden biri olmasına rağmen uygulamada invaziv prosedürler gerektirir. Hematolojik malignitelerde en fazla incelenen yöntemlerden biri olan CAR ekspresyonu yapan T hücrelerine yönelik çalışmalar da mevcuttur. CAR-T hücreleri, T lenfositlerin MHC ile sunulan antijenin aksine tüm antijeni tanımasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım olumlu sonuçlar verse de ortaya çıkabilecek toksisiteler nedeniyle kullanımı halen sınırlıdır (116).

2.3.4.3. İmmün kontrol noktaları: Bağışıklık sistemi, vücuttaki immün aktiviteyi düzenlemek için immün kontrol noktası regülatörlerini kullanır. İmmün kontrol noktası regülatörleri, bir antijene karşı immün yanıtı yönlendiren ikinci bir sinyal olarak hizmet eden, membrana bağlı proteinlerdir (117). Bir antijen, antijen sunan hücredeki (APC) MHC (Major Histocompatibility Complex) sınıf I veya II reseptörleri tarafından bağlanır ve T hücre reseptörüne (TCR) sunulur. Bu birinci sinyal olarak hareket eder. T hücresine bu antijene nasıl yanıt vereceği konusunda komut vermek için kontrol noktası regülatöründen gelen ikinci sinyal gereklidir. Bu sinyal olmadığında, immün yanıt zayıflar veya yok olur. Bu proteinler ayrıca zamanla immün yanıtın modifikasyonuna izin vererek farklı immün hücrelerin çeşitli çevresel uyaranlara kendilerine has şekilde yanıt vermesini sağlar (118).

İmmün regülatörlerden gelen uyarıcı sinyaller, aktivasyona ve ardından hücresel ve hümoral aracılıklı bağışıklığa yol açabilirken, baskılayıcı sinyaller anerjik T hücrelerinin oluşumuna neden olarak, bu hücrelerin yanıtsız kalmasına sebep olabilir (119).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.3.4.4. İmmün kontrol noktası inhibitörleri: 2018 yılında Nobel Tıp Ödülü, immün kontrol noktalarının inhibisyonuna yönelik geliştirilen antikorlar ile negatif düzenlemenin engellenmesi sayesinde çeşitli inatçı kanserlerin tedavisine olanak sağladıkları için Dr. James Allison ve Dr. Tasuku Honjo'ya birlikte verilmiştir (120). İmmün kontrol noktaları inhibitörleri (İKNİ), kanser hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarında kullandığı T lenfositler üzerindeki negatif düzenleyici reseptörleri inhibe ederek etkili olmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı, tümör hücrelerinin T lenfosit bazlı immün yanıtı baskılama becerisini ortadan kaldırır ve kanser hücrelerine karşı etkili bir immün yanıt geliştirir (121).

Kanser tedavisinde şu ana kadar en yaygın ve sık kullanılan immünoterapi yöntemi immün kontrol noktaları inhibitörleridir. Dr. Honjo, 1992 yılında programlı ölüm -1 (PD-1) molekülünü ilk kez tanımlamış ve bu molekülün aktif T lenfositler üzerinde bulunduğunu, ligandlara bağlandığında hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir (122). Dr. Allison ise, 1996 yılında T lenfositler üzerindeki B7 ailesine bağlı bir reseptör olan ve T hücresi aktivasyonunu negatif düzenleyen sitotoksik T lenfosit antijen -4 (CTLA-4) reseptörünü keşfetmiştir (123). Bu iki reseptörün keşfi, T hücre düzenlemesi üzerinden etki göstermeyi amaçlayan tedavilere olanak sağlamıştır.

PD-1 molekülü, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, monositler, NK hücreleri ve dentritik hücreler üzerinde bulunan B7-CD28 süper ailesine ait bir reseptördür (124). Aktive edilmemiş T lenfositlerde PD-1 bulunmaz; bu molekül yalnızca aktive edilmiş T lenfositlerde ifade edilir. PD-1'in, PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanmasıyla T lenfosit aktivasyonu düzenlenir. PD-L1, hematopoietik olmayan hücrelerin çoğu tarafından eksprese edilirken, PD-L2 ise makrofajlar, dentritik hücreler ve kemik iliği mast hücreleri gibi daha sınırlı hücreler tarafından salınır (125). PD-1'in ligandlarla etkileşimi, IFN-γ, IL-2 ve TNF-α üretimini baskılayarak T lenfosit aktivasyonunu sınırlar, T lenfositlerin hayatta kalmasını zorlaştırır ve sayıca azalmalarına neden olur (125).

PD-1/PD-L1 etkileşimi, immün yanıta karşı homeostazın sürdürülmesi için önemlidir. Bu etkileşimde bozukluk olması halinde T hücre düzenlenmesi sağlanamamakta ve konak hücrelerine karşı otoimmünite gelişebilmektedir. PD-L1'in

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

sayıca artışı ve ekspresyonu birçok tümörde yaygın olarak görülmekte ve bu durum, tümör hücrelerinin konak immün yanıtından kaçmasına olanak sağlamaktadır (126).

T lenfosit ortak uyarıcı reseptörü olan CTLA-4, CD28'in bir homoloğu niteliğindedir. Ancak CTLA-4'ün CD80 ve CD86'ya olan afinitesi daha yüksektir . CD28'in CD80 ve CD86 ile bağlanması, T hücresinin aktivasyonunu sağlar. CTLA-4 ise T hücre inaktivasyonu için CD28'in bağlanmasını engellemeye çalışmaktadır (127). CD28, T hücrelerinin yüzeyinde yapısal olarak bulunurken, CTLA-4 yalnızca aktivasyondan sonra T hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir ve bu süreç yaklaşık 2-3 gün sürmektedir . Aktivasyondan sonraki ilk 4 saat içinde CTLA-4, hücre yüzeyinde tam olarak eksprese edilmemiş olsa bile etkisini gösterebilmektedir (128).

Treg hücreleri (Foxp3+), immün yanıtı baskılamak ve immünolojik self toleransı devam ettirmek için özellikle CTLA-4'e bağlıdır. Treg hücrelerinde CTLA-4'ün seçici olarak yetersiz olduğu farelerde, ölümcül T hücre aracılı otoimmün hasar geliştiği gösterilmiştir ve bu, CTLA-4'ün bir başka önemli işlevini ortaya koymuştur (129).

İmmün kontrol noktaları reseptörlerinin T hücrelerinin negatif düzenleyici işlevlerinin anlaşılmasıyla, anti-kanser tedavide kullanılmak üzere antikor bazlı terapiler geliştirilmiş ve bu reseptörler hedef haline getirilmiştir. T hücresi aktivasyonunu güçlendirmek ve bu reseptörleri inhibe etmek amacıyla immün kontrol noktaları inhibitörleri (IKNI) olarak bilinen bloke edici antikorlar oluşturulmuştur.

Bu zamana kadar akciğer kanserleri, melanom, karsinomlar ve diğer çok sayıda kanser türü için IKNI tedavisi FDA tarafından onay almış ve onaylanmaya devam etmektedir. 2011 yılında ipilimumab, CTLA-4'ü hedefleyen ve FDA onayı alan ilk IKNI olmuştur. Bu ilaç, ileri evre melanom tedavisinde kullanılmaktadır. 2014 yılında iki ayrı PD-1 inhibitörü olan Nivolumab ve Pembrolizumab onay almıştır.

2015 yılında, melanom tanılı hastalarda hem genel hayatta kalma hem de progresyonsuz hayatta kalmada artış sağlandığı gösterilmiş ve Ipilimumab ile Nivolumab'ı içeren kombine tedavi FDA tarafından onaylanmıştır (130). Son olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanserinden Merkel hücreli karsinoma kadar çeşitli maligniteler için FDA onaylı üç PD-L1 inhibitörü bulunmaktadır: atezolizumab, durvalumab ve avelumab.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İmmünoterapide kullanılabilecek yeni hedefler ve antikorlar üzerindeki araştırmalar devam ederken, anti-CTLA-4 ve anti-PD-1/anti-PD-L1 kombinasyon tedavileri klinik bir standart olarak önemini korumaktadır (131–133).

2.3.5. Çözünür İmmün Kontrol Noktaları

Çözünür immün kontrol noktaları (soluble immune checkpoints), membrana bağlı proteinlerin serbest formda plazmada dolaşan çözünür halleri olarak tanımlanır. Bu moleküller, immün sistemin düzenlenmesinde çeşitli fonksiyonlara sahiptir ve son dönemde terapötik potansiyelleri nedeniyle yoğun şekilde incelenmektedir. (134) Çözünür immün kontrol noktaları proteolitik kesilme ve alternatif splicing yöntemiyle üretilir. Proteolitik Kesilme membrana bağlı proteinlerin proteazlar tarafından kesilmesiyle çözünür hale gelmesidir. Alternatif Splicing ise gen ekspresyonunda mRNA seviyesinde farklı transkriptlerin üretimi ile membrana bağlı formdan bağımsız bir form oluşturulmasıdır. (134,135).

Bu mekanizmalar sonucunda plazmada serbest dolaşan çözünür moleküller, bağışıklık yanıtlarını modüle ederek immün dengenin korunmasına veya hastalık patogenezine katkıda bulunabilir. Örneğin, sPD-1, PD-L1'in PD-1 ile etkileşimlerini bloke ederek tümör mikroçevresinde immün baskılanmayı azaltabilir(136).

Bu moleküller, bağışıklık sisteminin aktivitesini modüle ederek çeşitli biyolojik işlevler gerçekleştirmektedir. Çözünür formlar, membrana bağlı homologlarının ligandları ile etkileşime girerek bağışıklık sinyal iletimini değiştirmektedir. Örneğin, sPD-1 molekülü, PD-L1 ile bağlanarak PD-1 sinyal yolunu bloke etmekte ve immün baskılanmayı azaltmaktadır. Bu mekanizma, özellikle tümör mikroçevresinde bağışıklık sisteminin daha etkili çalışmasına katkı sağlamaktadır.(134)

Çözünür immün kontrol noktalarının biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Serum veya plazma düzeylerindeki değişiklikler, hastalık progresyonu ve prognoz ile yakından ilişkili olmaktadır. Yüksek çözünür immün kontrol noktası seviyeleri, genellikle birçok kanser türünde kötü prognoz ile bağlantılı olmaktadır. Bu nedenle, bu moleküllerin seviyelerinin belirlenmesi, hastalığın seyri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.(135)Ayrıca, çözünür immün kontrol noktaları terapötik hedefler olarak da değerlendirilmektedir. Bu moleküllerin spesifik antikorlarla veya gen transferi teknikleriyle hedeflenmesi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

tanımaktadır. Özellikle sPD-1'in anti-PD-1 tedavisiyle kombinasyonu, immünoterapide umut vadeden yaklaşımlar arasında yer almaktadır.(136)

Tablo 2. 5. Çeşitli çözünür immün kontrol noktaları(137,138)

Çözünür İmmün Kontrol Noktası	Üretim	Fonksiyon	Prognostik değeri
1. sPD-1	Alternatif splicing yoluyla mRNA'dan üretilir; PD-L1/PD-1 etkileşimlerini engeller.	T hücrelerindeki negatif sinyalleri bloke ederek CD8+ T hücre aktivasyonunu artırır ve tümör karşıtı bağışıklığı destekler.	Yüksek seviyeler, erlotinib ile tedavi edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında daha iyi sağkalımla ilişkilidir. Ancak hepatit B virüsü (HBV) taşıyan hastalarda yüksek seviyeler, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir.
2. sPD-L1	Tümör hücreleri ve dendritik hücrelerden proteolitik kesilme yoluyla salınır; alternatif splicing ile üretilmez.	T hücre yanıtlarını PD-1 ile bağlanarak baskılar.	Yüksek seviyeler, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), melanom ve diğer kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Gelişmiş tümör evreleri ve tedavi direnci ile korelasyon gösterir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3. sPD-L2	Alternatif splicing yoluyla üretilir; aktif lökositlerde bulunur.	PD-1 reseptörüne bağlanarak modülasyon sağlar.	Sınırlı veri mevcuttur; sPD-L1'e benzer şekilde immün baskılayıcı bir rol oynayabilir.
4. **sCTLA-4**	Treg hücrelerinden ve monositlerden alternatif splicing yoluyla üretilir.	CD80/CD86 ko-stimülatör yollarını bloke ederek T hücre aktivasyonunu baskılar.	Melanom hastalarında yüksek seviyeler, ipilimumab tedavisine daha iyi yanıtlarla ilişkilidir.
5. sCD80 ve sCD86	Monositler ve dendritik hücrelerden mRNA splicing veya proteolitik kesilme ile üretilir.	CTLA-4 veya PD-L1 ile etkileşerek immün yanıtları modüle eder.	Bazı hematolojik malignitelerde yüksek seviyeler kötü sonuçlarla ilişkilidir.
6. sB7-H3 (Çözünür B7 Homolog 3)	Proteolitik kesilme ve alternatif splicing yoluyla salınır.	T hücre yanıtlarını olumsuz yönde düzenler ve VEGF ekspresyonu yoluyla anjiyogenezi teşvik eder.	Gliomalar, renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinomda yüksek seviyeler kötü sonuçlarla ilişkilidir.
7. sCD137 (Çözünür 4-1BB)	Alternatif splicing yoluyla oluşur; lenfosit aktivasyonu ile bağlantılıdır.	CD137/CD137L kostimülatör sinyalini inhibe eder.	Kolorektal kanser ve lösemide yüksek seviyeler gözlemlenmiştir, ancak klinik önemi daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır.

2.3.5.1. Terapötik uygulamalar: Çözünür bağışıklık kontrol noktası molekülleri (sICs), kanser tedavisinde hem tedavi hedefi olarak hem de tedavi

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

yöntemlerinin bir parçası olarak büyük potansiyele sahiptir.Bu moleküller, bağışıklık yanıtını düzenleyen mekanizmalar üzerinde çalışarak tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırabilir veya bağışıklık kaçışını azaltabilir.Tedavi stratejileri, çözünür moleküllerin bağımsız tedavi ajanları olarak kullanılmasını veya diğer tedavilerle kombine edilmesini içermektedir. Çözünür immün kontrol noktalarına yönelik tedavi yaklaşımlarının temel stratejileri şunlardır:

2.3.5.1.a. Antikor blokajı: Çözünür immün kontrol noktalarının membran antikorlarına benzer işlevler gösterebileceği düşünülmektedir ve bu nedenle kanser tedavisinde potansiyel kullanım alanları olabileceği öne sürülmektedir.Örneğin, bazı çalışmalar sPD-1'in, PD-L1 veya PD-L2 ligandları ile T lenfosit yüzeyindeki membrana bağlı PD-1 (mPD-1) arasındaki etkileşime müdahale ederek anti-PD-1 veya anti-PD-L1 monoklonal antikorlarına (mAb) benzer bir işlevsel etkinlik gösterebileceğini bildirmiştir. Bu nedenle sPD-1'in mAb-temelli immünoterapilere alternatif bir "antikor" adayı olabileceği ve over kanseri ile meme kanseri modellerinde umut verici sonuçlar sağlayabileceği ileri sürülmüştür.(139,140)

2.3.5.1.b. Gen transferi: Rekombinant vektörün oluşturulmasıOnkolitik virüsler, kanser immünoterapisinde yeni stratejiler geliştirmek için iyi bir platform olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, viroimmünoterapinin kullanımında çeşitli zorlukların bulunduğu da bilinmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, bu sınırlılıkların bir kısmını aşmak amacıyla virüsleri çözünür immün proteinlerle birleştirmeyi denemektedir.Örneğin, çözünür TNF ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) salgılayabilen rekombinant Newcastle hastalığı virüsü (NDV) Anhinga suşu (NDV/Anh-TRAIL) gliom tedavisinde potansiyel adaylardan biri olarak rapor edilmiştir (141) .Bunun yanında, murin 4-1BBL'nin hücre dışı bölgelerinin modifiye edilmiş bir streptavidin versiyonuna füzyonu ile elde edilen çözünür rekombinant 4-1BBL proteini'nin, tütün karsinojenleriyle indüklenen akciğer tümörlerinin gelişimini farelerde sınırlayabileceği bildirilmiştir (142). Benzer şekilde, pMCSG7-hsTNF-R2 adlı bir rekombinant vektör kullanılarak insan çözünür TNF-R2 rekombinant proteini üretilmiş ve bu proteinin TNF-R2 pozitif kanserlerde immünoterapi ajanı olarak kullanılma potansiyeline sahip olabileceği, in vitro biyoaktivite testlerinde değerlendirilmiştir (143).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

2.3.5.1.c. Kombinasyon terapileri: Geleneksel immün kontrol noktalarını hedefleyen tedavilerle çözünür moleküllerin birleştirilmesiyle uygulanan tedavilerdir. Örneğin sLAG-3 ile PD-1 antagonisti pembrolizumabın metastatik melanom hastalarının tedavisinde birlikte uygulanmasının güçlü antitümör aktivite gösterebildiği rapor edilmiştir (144). Daha sonra Hans ve arkadaşları metastatik HR+ meme kanseri hastalarında sLAG-3'ü paklitaksel ile kombine etmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da toplam sağkalımda sayısal bir iyileşme elde edildiğini bildirmiştir (145).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Çalışma Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğinde yürütüldü. 01.12.2023-01.12.2024 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş ve mide perforasyonu, intestinal perforasyon vb. sebeplerle intraabdominal enfeksiyon gelişmiş ve qSOFA kriterlerinden 2 puan ve üstü olan hastalar intraabdominal sepsis olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. İntraabdominal sepsis gelişmiş hastalardan ameliyata alınmadan önce 10 cc kan alındı, 10 dakikalık 1500g standart santrifüj uygulaması sonrası serum ayrıştırılarak -80°C de saklandı. Yeterli sayıda hastadan örnek toplandığında yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer intraabdominal enfeksiyon kaynağı bulunan ama qSOFA skoru 2'nin altında olan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 10 ml kan alınarak aynı hızlarda santrifüj sonrası serumları -80 derece dolaplarda saklandı. Hastaların demografik ve klinik verileri toplandı. Çalışma kapsamında laboratuvar parametreleri incelendi ve kayıt altına alındı. Çalışmaya alınacak olgu sayısı G*power analiziyle çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı n=25 olarak hesaplandı. Araştırmaya 3 grup olacak şekilde toplam n=75 olgu dahil edildi. Gebeler, 18 yaşından küçük ve 85 yaşından büyük hastalar, bilinen malignite öyküsü olan hastalar, immün yetmezlik öyküsü olan hastalar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çıkartıldı.

3.2. ÇÖZÜNÜR İMMÜN KONTROL NOKTASI PROTEİNLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Çözünür immün kontrol noktası proteinlerini ölçmek için üretici talimatlarına uygun şekilde seyreltilmiş biçimde flow sitometri cihazı (Cytoflex®, Beckman Coulter, ABD) ve bir immün kontrol noktası ölçüm kiti (LEGENDplex™, Immune Checkpoint Panel 1, Biolegend, ABD, katalog no: 740961) kullanılmıştır.

Çözünür immün kontrol noktası proteinleri olarak sCD25, 4-1BB, B7.2, Serbest Aktif TGF-β1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 ölçülmüştür.

Sonuçlar pg/mL cinsinden raporlanmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

22.12.2023'te Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınan 332 karar numaralı etik kurul onayı sonrası çalışmaya başlandı.

3.4. İSTATİKTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde statistical package for social sciences (SPSS) mac version 29 (SPSS INC. CHICAGO, IL, USA) ve Medcalc (trial sürüm) yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, minimum, maximum ve standart sapma (SS), çeyrekler arası açıklık değerleri olarak sunuldu.Normal dağılım gösteren üçlü grup analizlerinde One-Way ANOVA testi, anlamlı farklılık çıkan parametrelerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Post-Hoc Tukey testi, normal dağılım göstermeyen üçlü grup analizlerinde Kruskal-Wallis testi, anlamlı farklılık çıkması durumunda farklılığın kaynaklandığı grupları bulmak için ikili Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca ikili grup karşılaştırmaları için normal dağılım gösteren verilerde student's t-test ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılmayanlar medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.İntraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda qSOFA skalasına göre bakılan parametrelerin korelasyon analizleri için Pearson Correlation testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinin yorumları şu aralıklara göre yapılmıştır: "0,00–0,19: çok zayıf, 0,20–0,39: zayıf, 0,40–0,59: orta, 0,60–0,79: güçlü, 0,80–1,00: çok güçlü" İntraabdominal sepsis hastalarında ex olma durumuna göre bakılan parametrelere ait cut-off değerlerini bulmak için ROC-Curve analizi uygulanmıştır. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırması için Chi-squared testi ve Fisher's exact testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edilmiştir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma 41 (%54,66) kadın ve 34 (%45,33) erkek olmak üzere toplam 75 olguyla yapılmıştır. İntraabdominal enfeksiyonu olan ve qSOFA skoru 2 veya 3 olan hastalar Grup 1'e, intraabdominal enfeksiyon kaynağı olan ve qSOFA skoru 0 veya 1 olan hastalar Grup 2'ye, sağlıklı kontrol grubu olguları Grup 3'e dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 50.43 ± 21.26 yıl (dağılım aralığı 18-85) olarak gözlenmiştir.

Tablo 4. 1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

Grup		1	2	3	p value
Yaş (median-interquartile range)		62.00-38.00	46.00-35.00	48.00-42.00	0.328
Cinsiyet	Kadın(n,%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	13,(%52)	0.806
	Erkek(n,%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)	12,(%48)	
qSOFA	0	0 (0.0%)	17 (68.0%)	25 (100.0%)	0.000
	1	0 (0.0%)	8 (32.0%)	0 (0.0%)	
	2	14 (56.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	3	11 (44.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ölüm	0	16 (64.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	0.000
	1	9 (36.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lökosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		18.40-12.19	14.56-6.11	7.35-2.39	0.000

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Nötrofil(10^3/µL) (median-interquartile range)	15.23-10.00	11.94-7.09	3.64-1.45	0.000
Nötrofil % (median-interquartile range)	85.80-10.10	82.10-11.10	51.67-15.47	0.000
Lenfosit (10^3/µL) (mean±SD)	1.47±1.16	1.91±1.03	2.17±0.62	0.043
Lenfosit % (median-interquartile range)	7.60-5.90	12.50-7.40	29.79-15.82	0.000
Monosit (10^3/µL) (median-interquartile range)	0.86-0.71	0.68-0.35	0.52-0.42	0.002
Platelet (10^3/µL) (mean±SD)	237.08±122.56	283.28±91.77	272.08±71.55	0.225
Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	12.03±2.14	13.13±2.07	14.78±1.49	0.000
Glukoz (mg/dL) (median-interquartile range)	126-82.00	114.00-43.50	82.15-15.34	0.000
Albümin (g/dL) (median-interquartile range)	3.10-1.21	4.22-0.55	4.40-0.67	0.000
Kreatinin (mg/dL) (median-interquartile range)	0.97-0.76	0.86-0.19	0.80-0.30	0.116
AST (U/L) (median-interquartile range)	41.00-80.50	22.00-20.50	18.42-12.27	0.006

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ALT (U/L) (median-interquartile range)	28.00-36.50	14.00-10.50	34.06-23.67	0.005
Prokalsitonin (ng/mL) (median-interquartile range)	12.00-84.40	0.02-0.07	0.01-0.00	0.000
CRP (mg/L) (median-interquartile range)	208-97.50	58.00-107.50	2.36-2.25	0.000

Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.1.'de verilmiştir. Buna göre ölüm oranı, qSOFA skoru, lökosit, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit, lenfosit yüzdesi, monosit, hemoglobin, glukoz, albumin, AST, ALT, prokalsitonin, CRP parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu anlamlı farklılıklar için yapılan alt grup analizlerindeyse; lökosit için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile gurp 3(sırasıyla p: 0.000, p:0.000) ,lenfosit için grup 1 ile grup 3 (p:0.035), lenfosit% için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile grup 3(sırasıyla p: 0.000, p:0.000), hemoglobin için grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000,p: 0,010), nötrofil için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p: 0.000, p:0.000) , nötrofil% için grup 1 ile grup 3 , grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p: 0.000, p:0.000), monosit için grup 1 ile grup 3 (p:0,001),hemoglobin için grup 1 ile grup 3 (p:0.001), glukoz için grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000, p:0.000), albümin için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000, p:0.000), AST için grup 1 ile grup 3 (p:0.004),ALT için grup 2 ile grup 3 (p:0.004), prokalsitonin için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 ,grup2 ile grup 3(sırasıyla p:0.000, p:0.000, p:0.019), CRP için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.002, p:0.000, p:0.000) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 4. 2. Hastaların gruplara göre çözünür immün kontrol noktası değerleri				
Grup	1	2	3	P value
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL) (median-interquartile range)	3213.01-6582.99	1094.91-1394.73	1079.64-616.77	0.000
s4-1BB (pg/mL) (median-interquartile range)	17.04-30.79	5.30-11.83	22.96-28.86	0.000
sB7.2 (pg/mL) (mean±SD)	111.18±41.52	109.73±38.98	106.56±64.67	0.945
sTGF-β1 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.23-0.97	1.26-0.73	0.64-2.02	0,638
sCTLA-4 (pg/mL) (median-interquartile range)	0.80-7.14	0.55-2.08	1.52-1.65	0.144
sPD-1 (pg/mL) (median-interquartile range)	6.37-11.04	5.77-14.60	5.83-10.40	0.952
sPD-L1 (pg/mL) (median-interquartile range)	83.99-90.27	38.66-33.51	16.62-18.70	0.000
sTim-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	31771.12-46373.71	9574.97-13782.37	12153.22-11133.76	0.000
sLAG-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	653.60-692.00	366.60-458.45	673.74-1310.29	0.441

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

sGalectin-9 (pg/mL) (median-interquartile range)	3340.80-5594.85	1209.80-1163.45	1257.62-4204.82	0.001

Grupların çözünür immün kontrol noktalarına ilişkin sonuçlar Tablo 4.2.'de verilmiştir. Buna göre sCD25 (IL-2Ra), s4-1BB, sPD-L1, sTim-3, sGalectin-9 parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu anlamlı farklılıklar için yapılan alt grup analizlerindeyse; sCD25 (IL-2Ra) için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 (sırasıyla p:0.000, p:0.000), s4-1BB için grup 1 ile grup 2, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.006,p:0.000), sPD-L1 için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3, grup 2 ile grup 3 (sırasıyla p:0.047, p:0.000, p:0.003), sTim-3 için grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 (sırasıyla p:0.001, p:0.001), sGalectin-9 için grup 1 ile grup 2, (p:0.001) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 4. 3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri

Ex		0	1	p value
Yaş (median-interquartile range)		58.00-37.00	60.00-38.00	0.152
Cinsiyet	Kadın(n,%)	21,(%51.2)	7,(%77.8)	0,266
	Erkek(n,%)	20,(%48.8)	2,(%22.2)	
qSOFA	0	17,(%41.5)	0,(%0,0)	0,000
	1	8,(%19,5)	0,(%0,0)	
	2	14,(%34,1)	0,(%0,0)	
	3	2,(%4,9)	9,(%100,0)	
Lökosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		16.41-6.07	7.95-15.92	0.152

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Nötrofil(10^3/µL) (median-interquartile range)	14.20-5.83	7.07-13.66	0.220
Nötrofil % (median-interquartile range)	84.60-8.00	89.50-13.20	0.168
Lenfosit (10^3/µL) (mean±SD)	1.84±1.03	1.03±1.25	0.047
Lenfosit % (median-interquartile range)	9.60-7.10	6.80-11.35	0.343
Monosit (10^3/µL) (median-interquartile range)	0.77-0.46	0.38-0.61	0.002
Platelet (10^3/µL) (mean±SD)	271.58±102.60	208.22±131.63	0.117
Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	12.91±2.19	11.08±1.18	0.002
Glukoz (mg/dL) (median-interquartile range)	117.00-43.50	147.00-89.50	0.201
Albümin (g/dL) (median-interquartile range)	4.04-1.02	2.59-0.88	0.000
Kreatinin (mg/dL) (median-interquartile range)	0.87-0.22	0.88-1.31	0.862
AST (U/L) (median-interquartile range)	23.00-22.50	55.00-126.00	0.138

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ALT (U/L) (median-interquartile range)	15.00-22.50	16.00—218.50	0.941
Prokalsitonin (ng/mL) (median-interquartile range)	0.20-4.08	32.00-80.55	0.000
CRP (mg/L) (median-interquartile range)	124.00-144.0	289.00-87.00	0.000

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma durumlarına göre demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.3.'te verilmiştir. Buna göre qSOFA skoru, lenfosit, monosit, hemoglobin, albumin, prokalsitonin ve CRP değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4. 4. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri

Ex	0	1	P value
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL) (median-interquartile range)	1321.04-1588.17	6319.79-8027.99	0.000
s4-1BB (pg/mL) (median-interquartile range)	7.78-18.86	24.03-55.10	0.030
sB7.2 (pg/mL) (mean±SD)	110.14±39.29	111.89±44.85	0.907

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

sTGF-β1 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.23-0.91	1.32-0.98	0.455
sCTLA-4 (pg/mL) (median-interquartile range)	0.79-3.67	0.54-12.03	0.882
sPD-1 (pg/mL) (median-interquartile range)	5.31-10.07	11.18-32.95	0.107
sPD-L1 (pg/mL) (median-interquartile range)	45.43-57.27	119.67-107.85	0.004
sTim-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	13425.58-17223.62	47048.59-70780.13	0.005
sLAG-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	570.40-518.15	716.80-580.00	0.145
sGalectin-9 (pg/mL) (median-interquartile range)	1462.30-1425.10	8077.30-6701.00	0.000

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerlerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.4.'te verilmiştir. Buna göre sCD25 (IL-2Ra) , s4-1BB, sPD-L1, sTim-3, sGalectin-9 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tablo 4. 5. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri				
Ex		0	1	p value
Yaş (median-interquartile range)		62.00-36.00	60.00-38.00	0.388
Cinsiyet	Kadın(n,%)	8,(%50.00)	7,(%77,8)	0,229
	Erkek(n,%)	8,(%50.00)	2,(%22,2)	
qSOFA	0	0,(%0,00)	0,(%0,00)	0,000
	1	0,(%0,00)	0,(%0,00)	
	2	14,(%87,50)	0,(%0.00)	
	3	2,(%12.50)	9,(%100.00)	
Lökosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		18.91-8.61	7.95-15.92	0.020
Nötrofil (10^3/µL) (median-interquartile range)		15.85-6.59	7.07-13.66	0.043
Nötrofil % (median-interquartile range)		85.60-7.33	89.50-13.20	0.598
Lenfosit (10^3/µL) (mean±SD)		1.72±1.07	1.03±1.25	0.159
Lenfosit% (median-interquartile range)		7.95-4.23	6.80-11.35	1.000
Monosit (10^3/µL) (median-interquartile range)		1.09-0.56	0.38-0.61	0.000
Platelet (10^3/µL) (mean±SD)		253.31±118.37	208.22±131.63	0.389

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	12.56±2.39	11.08±1.18	0.052
Glukoz (mg/dL) (median-interquartile range)	122.00-55.50	147.00-89.50	0.251
Albümin (g/dL) (median-interquartile range)	3.27-1.04	2.59-0.88	0.005
Kreatinin (mg/dL) (median-interquartile range)	0.98-0.53	0.88-1.31	0.760
AST (U/L) (median-interquartile range)	26.00-55.25	55.00-126.00	0.388
ALT (U/L) (median-interquartile range)	29.00-30.75	16.00-218.50	0.718
Prokalsitonin (ng/mL) (median-interquartile range)	5.28-45.09	32.00-80.55	0.074
CRP (mg/L) (median-interquartile range)	194.00-98.50	289.00-87.00	0.002

Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.5.'te verilmiştir. Buna göre qSOFA skoru, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, albumin, CRP değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4. 6. Grup 1'deki hastaların ex olma ve ex olmama durumlarına göre çözünür immün kontrol noktası değerleri

Ex	0	1	P value
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL) (median-interquartile range)	2355.26-4349.79	6319.79-8027.99	0.023

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

s4-1BB (pg/mL) (median-interquartile range)	15.89-25.13	24.03-55.10	0.419
sB7.2 (pg/mL) (mean±SD)	110.79±41.06	111.89±2011.91	0.951
sTGF-β1 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.10-0.98	1.32-0.98	0.637
sCTLA-4 (pg/mL) (median-interquartile range)	1.74-7.90	0.54-12.03	0.846
sPD-1 (pg/mL) (median-interquartile range)	4.16-9.19	11.18-32.95	0.108
sPD-L1 (pg/mL) (median-interquartile range)	68.37-74.84	119.67-107.85	0.108
sTim-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	24995.25-23496.63	47048.59-70780.13	0.108
sLAG-3 (pg/mL) (median-interquartile range)	620.90-993.60	716.80-580.00	0.487
sGalectin-9 (pg/mL) (median-interquartile range)	2026.30-1875.35	8077.30-6701.00	0.000

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İntraabdominal sepsis hastaları içerisinde ex olan hastalarla ex olmayan hastaların çözünür immün kontrol noktası değerlerine yönelik yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir. (Tablo 4.6.) Buna göre sCD25 (IL-2Ra) , sGalectin-9 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4. 7. Grup 1 hastalarında ex olma durumlarına göre sensivite, spesifite ve cut-off değerleri			
	Sensivite	Spesifite	Cut-off
Lökosit ($10^3/\mu L$)	%75	%66	17.62
Monosit ($10^3/\mu L$)	%93.8	%88.9	0.72
Nötrofil ($10^3/\mu L$)	%93.8	%55.6	9.63
Albümin (g/dL)	%87.5	%77.8	2.74
CRP (mg/L)	%77.8	%81.3	243
sCD25 (IL-2Ra) (pg/mL)	%77.8	%75	4838.16
sGalectin-9 (pg/mL)	%77.8	%93.8	6272.60

ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri incelendiğinde; lökosit, nötrofil yüzdesi, monosit, albümin, CRP, CD25 ve sGalectin-9 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ayırım gücüne sahip olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu parametreler için belirlenen cut-off değerleri ile sensitivite ve spesifisite oranları ayrıntılı olarak sunulmuştur.(Tablo 4.7.)

Tablo 4. 8. Tüm gruplar için qSOFA skorlarına göre korelasyon değerleri		
	r değeri	p değeri
Yaş	0.201	0.084
WBC	0.421	0.000
Nötrofil	0.482	0.000

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Nötrofil %	0.610	0.000
Lenfosit	-0.339	0.003
Hgb	-0.473	0.000
PLT	-0.225	0.053
Lenfosit%	-0.582	0.000
Monosit	0.234	0.043
Albümin	-0.730	0.000
CRP	0.862	0.000
AST	0.348	0.002
ALT	0.283	0.014
Glukoz	0.403	0.000
Kreatinin	0.332	0.004
Prokalsitonin	0.582	0.000
sCD25 (IL-2Ra)	0.547	0.000
sCTLA-4	0.301	0.009
sPD-L1	0.628	0.000
sTim-3	0.517	0.000
sGalectin-9	0.489	0.000
4-1BB	0.155	0.183
B7.2	0.000	0.999
TGF-β1	0.098	0.402

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

PD-1	0.105	0.369
LAG-3	0.070	0.551

qSOFA skoruna göre korelasyon analizleri gösterilmiştir.(Tablo 4.8.) qSOFA skoru arttıkça CRP, prokalsitonin, nötrofil yüzdesi, sPD-L1, sTim-3, sCD25 ve sGalectin-9 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ($p<0.05$). qSOFA skoru arttıkça albümin, lenfosit yüzdesi ve hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir ($p<0.05$).

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen bulgular, çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin sepsis ve immün yanıt düzenlenmesi bağlamında potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedefler olarak önemini ortaya koymaktadır. Bulguların değerlendirilmesi, hem mevcut literatürle karşılaştırma yapılmasına hem de gelecekteki araştırmalar için yeni hipotezlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Son yıllarda immün kontrol noktaları, özellikle PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 ekseninde kanser immünoterapilerinde çığır açan sonuçlara yol açmıştır. Bununla birlikte, çözünür formların (sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4 vb.) biyolojik işlevleri ve klinik anlamı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde, çözünür moleküllerin hem bağışıklık aktivasyonunu destekleyebildiği hem de bağışıklık yanıtını baskılayabildiği rapor edilmektedir. Bu çift yönlü etkinin, hastalıkların prognozu ve tedavi yanıtı üzerinde belirleyici olabileceği öne sürülmektedir. İntra-abdominal sepsis (İAS), sepsis nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve yaklaşık %30 gibi yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki sepsis vakalarının büyük bir kısmının intra-abdominal enfeksiyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (49,54). Literatürde sepsis tablosunda beyaz küre sayısının en sık incelenen parametre olmakla birlikte tanısal değerinin kısıtlı olduğu, zira sepsisin hem belirgin lökositoz hem de lökopeni ile seyredebildiği bildirilmektedir. Başka bir deyişle, yüksek anormal WBC değeri enfeksiyon varlığını düşündürse de normal bir WBC, ciddi enfeksiyonu dışlamaz ve hastalığın ciddiyetini tek başına yansıtmayabilir (146). Çalışmamızda lökosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Post-hoc analizler, Grup 1 ve Grup 2'nin Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek lökosit değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmamızdaki qSOFA ile pozitif korelasyon gösteren WBC değerleri literatür verisiyle uyuşmaktadır. Enfeksiyon varlığında lökopeni gelişmesinin, lökositoza kıyasla daha yüksek mortalite riski taşıdığı farklı çalışmalarda da bildirilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında yapılan alt grup analizinde, yaşamını yitiren hastaların lökosit değerleri anlamlı düşük saptanmıştır. Tanaka ve arkadaşlarının ağır sepsis hastalarını incelediği bir çalışmada da <4.000/mm^3 gibi belirgin lökopeni gelişen olgularda 28 günlük mortalitenin, lökositozlu olgulara göre daha yüksek olduğu ve bu lökopenik hastalarda inflamatuvar mediyatörlerin daha da yükseldiği gösterilmiştir(148) . Bizim çalışmamızda Grup 1 hastaları dikkate alındığında, lökosit sayısı için belirlenen eşik değer 17.62 (10^3/μL) olarak bulunmuştur. Bu cut-off değerinin altındaki lökosit

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

seviyeleri, Grup 1 hastalarında ölüm gelişimini öngörmede %75 duyarlılık ve %66 özgüllük ile ilişkilidir. Enfeksiyon şiddeti arttıkça nötrofil sayısında artış olmaktadır(149). Bizim çalışmamızda da nötrofil değerleri Grup 1 ve 2 vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda nötrofil sayısı ile qSOFA arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunması da literatürle uyuşmaktadır. Daha önce değindiğimiz Bosch ve arkadaşlarının ICU hastalarında yaptığı çalışmada lökopeninin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir(147). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında yaşamını yitiren hastaların nötrofil değerleri literatürle uyumlu bir şekilde anlamlı düşük saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde nötrofil sayısı için 9.63 (10^3/µL) değerini mortaliteyi öngörmede optimal eşik (cut-off) değeri olarak belirlenmiştir. Söz konusu cut-off için duyarlılık %93.8, özgüllük %55.6 olarak bulunmuştur. Genel olarak bulgularımız nötrofil artışının sistemik inflamatuvar yanıta eşlik ettiğini ortaya koyarak mevcut bilgileri desteklemektedir. Sepsis gruplarında artmış nötrofil yüzdesi ve mutlak nötrofil sayısı, enfeksiyona karşı medüller cevabı yansıtan bir belirti olarak tanımlanmıştır(150). Bizim çalışmamızda da nötrofil yüzdesi Grup 1 ve 2 hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek ve qSOFA skoruyla pozitif korole bulunmuştur. Sepsis hastalarında immün sistem baskılanması sonucunda lenfositlerde apoptoz görüldüğü ve lenfosit sayısının erken dönemde azaldığı literatürde bildirilmektedir . Lenfosit sayısındaki bu düşüş, daha ağır klinik seyirli hasta gruplarında sıkça gözlemlenmiştir. (151). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede düşük lenfosit saptanmıştır. Aynı şekilde qSOFA skoru ile lenfosit değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Jahanshir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lenfopenik sepsisli hastalarda 28-gün mortalitesinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve lenfositopeninin mortalite için bağımsız öngördürücü olduğu bulunmuştur (152). Benzer şekilde Huang ve arkadaşları da hayatta kalanlarda lenfosit sayısının belirgin yüksek olduğunu rapor etmiştir (153). Çalışmamızda Grup 1 ve 2 içerisinde yaşamını yitiren hastaların lenfosit değerleri anlamlı düşük saptanmıştır. Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular, sepsiste lenfositopeninin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmaları destekler niteliktedir . Literatürde Zahorec ve ark.'nın da gösterdiği gibi lenfosit yüzdesi sepsis ve SIRS durumlarında belirgin biçimde azalma eğilimindedir; hastalık şiddeti arttıkça lenfosit düzeyi daha da düşmektedir(154) . Çalışmamızda da literatür bilgisiyle uyumlu şekilde Grup 1 ve 2 serilerinde Grup 3'e göre anlamlı derece düşük lenfosit yüzdesi saptanmıştır ve lenfosit

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

yüzdesi ile qSOFA skoru anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Chung ve ark. Yaptığı bir çalışmada monosit sayısının enfeksiyon durumunda arttığı fakat yaşamını yitiren hastalarda monositopeni görüldüğü belirtilmiştir (155). Çalışmamızda Grup 1'de Grup 3'e göre yüksek monosit değerleri görülmesi, monosit değerinin qSOFA ile pozitif korelasyon göstermesi, Grup 1 ve Grup 1+2 içerisindeki yaşamını yitiren hastalarda anlamlı düşük seviyede monosit görülmesi literatürdeki bulgularla uyumludur. Grup 1 hastaları için yapılan ROC analizinde monosit için 0.72 kesme değerinde duyarlılık %93.8, özgüllük %88.9 olarak bulunmuştur. Monosit hakkındaki bulgularımız genel olarak literatür verileriyle uyumludur. Wang ve ark. tarafından yapılan 16400 hastanın dahil edildiği bir analizde trombositopeninin 28 günlük mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (156). Çalışmamızda trombosit sayısı gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlanmıştır. Ekregbesi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sepsis hastalarının büyük çoğunluğunda hastaneye yatışta ve takip eden günlerde anemi geliştiği bildirilmektedir (157). Ayrıca düşük hemoglobin değerlerinin sepsis hastalarında mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür(158). Çalışmamızda da Grup 1 ve 2 hastalarının Grup 3'e göre istatistiksel anlamlı olarak düşük hemoglobin değerlerine sahip olduğu görülmüş olup hemoglobin değerleriyle qSOFA arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Grup 1+2 hastaları içerisinde beklendiği üzere yaşamını yitirenlerin hemoglobin değeri hayatta kalanlardan anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Leonidou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ciddi sepsis olgularının yaklaşık yarısında hiperglisemi geliştiği ve glukoz yüksekliğinin organ yetmezliği skoru (SOFA) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(159). Shigeki ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada diyabeti olan ve olmayan sepsis hastalarında serum glukoz düzeylerinin mortaliteye etkisi araştırılmış, sadece serum glukozu 300 (mg/dL) üzeri olan ve diyabeti olmayan hastalarda mortaliteyle ilişkili bulunmuştur(160). Diğer glukoz seviyelerinde ne diyabetik ne de diyabetik olmayan hastalarda mortalite ilişkisi bulunmamıştır. Bu da sepsiste tek bir glukoz değerinin mortaliteyi öngörmede oldukça kısıtlı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda Grup 1 glukoz değerleri Grup 2 ve 3'e göre anlamlı yüksek bulunmuş olup glukoz ile qSOFA arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Gruplar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ki belirttiğimiz çalışmada da ancak çok spesifik bir grupta mortalite ile ilişkilendirilmiş olup diğer çoğunluk hasta grubunda mortalite ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Literatürde serum

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

albümin düzeyi ile SOFA skoru arasında belirgin negatif bir korelasyon rapor edilmiş; albüminin sepsis şiddetini belirlemede güvenilir bir gösterge olduğu vurgulanmıştır(161). Aynı şekilde literatürde düşük serum albümin seviyelerinin sepsiste artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve hipoalbümineminin intraabdominal sepsis hastalarında mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğu bildirilmiştir(162,163). Çalışmamızda Grup 1 albümin değerlerinin ile Grup 2 ve 3 verilerinden anlamlı düşük olduğu tespit edilmiş ve albümin düzeyi ile qSOFA skoru arasında da güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. Grup 1 ve Grup 1+2 içerisindeki yaşamını yitiren olgularda albumin seviyesinin sağ kalanlara kıyasla anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Albümin için ~2.74 g/dL düzeyi, mortaliteyi öngörmede %87.5 duyarlılık ve %77.8 özgüllükle kritik bir eşik olarak hesaplanmıştır. Bulgularımız literatürdeki verilerle beraber albüminin sepsis tanı ve prognoz tahmini açısından değerli bir parametre olduğunu göstermektedir. Literatürde, sepsis sırasında akut böbrek hasarına bağlı kreatinin yükselmesinin mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (164). Bizim verilerimizde qSOFA ile anlamlı pozitif korelasyon saptansa da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta gruplarının kısıtlılığına ve hasta popülasyonunun intraabdominal sepsise spesifik seçilmesine bağlanmıştır. Literatürde sepsis sırasında hepatoselüler hasara bağlı olarak AST'nin yüksek görüldüğü rapor edilmiştir (165). Choi ve arkadaşlarının çalışmasında AST değeri yaşamını yitiren hastalarda yüksek saptanmış olup AUROC değeri 0.55 saptanmıştır(166). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarının serum AST düzeyleri literatür verisiyle uyumlu olarak Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek ve qSOFA skoruyla pozitif korele görülmüştür. Ancak yaşamını yitiren hastalarda AST değerleri sağkalanlarla anlamlı farklılık göstermemiştir. Genel olarak verilerimiz literatürle paralellik gösterse de mortaliteyi öngörmede farklılık göstermektedir. Bu durum veri grubumuzun küçüklüğün ve hasta popülasyonunun izole intraabdominal cerrahi patolojiler içeren hastalar olmasına bağlanmıştır. Rasuli ve ark. yaptığı çalışmada ALT değerleri septik hastalarda yüksek görülmüştür(165). Choi ve ark. yaptığı çalışmadaysa septik hastalarda ALT mortaliteyle ilişkisiz görülmüştür(166). Bizim verilerimizde Grup 2 hastalarında ALT değeri grup 3'den yüksek ve qSOFA ile pozitif korole görülmüştür.Ayrıca ALT değeri mortalite ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Bourika ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada peritonit olgularında sepsis gelişen hastaların CRP düzeyleri, yalnızca SIRS bulguları olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (167). Aynı şekilde literatürde CRP yüksekliği sepsis ve intraabdominal

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

enfeksiyonlarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(168). Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarının CRP düzeyleri, Grup 2 ve Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksek ve qSOFA ile pozitif korole izlendi. Grup 1 ve Grup 1+2 içerisinde yapılan karşılaştırmalarda yaşamını yitiren olguların CRP düzeyleri sağ kalanlardan anlamlı seviyede yüksek görüldü. Bu bağlamda çalışmamız literatür verileriyle paralel olarak CRP'nin sepsisteki önemini vurgulamaktadır. Prokalsitonin sepsis tanısında önemli bir biyobelirteçtir ve yüksek prokalsitonin seviyelerinin organ disfonksiyon skorları ve mortalite riskiyle pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (169). Çalışmamızda da Grup 1 ve 2 hastalarında prokalsitonin Grup 3'e göre anlamlı yüksek gelmiş ve qSOFA ile pozitif korelasyon göstermiştir. Aynı şekilde Grup 1+2 içerisinde yaşamını yitiren hastalarda prokalsitonin anlamlı yüksek görülmüştür. Verilerimiz literatürle uyuşmakta olup prokalsitoninin sepsis tanı ve mortaliteyi öngörmede etkili bir parametre olduğunu desteklemektedir. Literatürde sCD25 değerlerinin sepsis hastalarında hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği, yaşamını yitiren hastalarda daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (170). Hatta bir çalışmada sCD25'in enfektif olmayan organ yetmezliği, sepsis ve septik şok hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (171).Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarında Grup 2 ve 3'e göre daha yüksek sCD25 değerleri bulunmuş ve qSOFA skoruyla anlamlı korelasyon izlenmiştir. Grup 1 ve Grup 1+2 içerisinde yaşamını yitiren hastalarda sCD25 değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. ROC analizinde sCD25 için duyarlılık %77.8, özgüllük %75, cut-off 4838.16 saptanmıştır. Verilerimiz literatürde de görüldüğü gibi enfeksiyon şiddeti arttıkça sCD25 değerlerinin yükseldiğini ve kötü prognozu tahmin etmede işe yarar bir parametre olduğunu göstermektedir. s4-1BB için literatürde sepsis ilişkili yapılan bir çalışmada yoğun bakımdaki septik ve enfektif hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseklik bulunmuş olup mortaliteyle ilişkili görülmüştür (172). Bizim çalışmamızda Grup 2 hastaları Grup 3'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda Grup 1+2 hastalarında yaşamını yitirenlerin s4-1BB değerleri sağ kalanlara oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Genel olarak verilerimiz literatür verileriyle uyumlu gözlenmiştir. Jeannin ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada, sB7.2(sCD86)'nin hücre yüzeyinden kopan pasif bir ürün olmadığı; dinlenimdeki monositler tarafından alternatif mRNA splicing yoluyla aktif biçimde salgılanan, biyolojik olarak fonksiyonel bir kostimülatör molekül olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, hücresel aktivasyon ve inflamasyon sırasında sB7.2 üretiminin baskılandığı,

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

buna karşın membran bağlı B7.2 ekspresyonunun arttığı ortaya konmuştur(173). Bu durumun sepsis gibi yoğun inflamatuvar ve hücresel aktivasyonun ön planda olduğu klinik tablolarda, dolaşımdaki sB7.2 düzeylerinin hastalık şiddetiyle paralel artış göstermemesini açıklayabilmektedir. Ayrıca sB7.2'nin temel fonksiyonunun, CD28 ve CTLA-4 yolakları üzerinden özellikle hafıza T hücrelerinin yeniden aktivasyonunu desteklemek olduğu; akut, hızlı progresyon gösteren sepsis tablosunda ise bu ince ayar mekanizmasının klinik prognozu doğrudan yansıtmayabileceği öne sürülmektedir (173). Nitekim sepsisteki eşzamanlı hiper-inflamasyon ve immünsüpresyon fazları göz önüne alındığında, lokal hücresel B7.2 ekspresyonundaki değişimlerin dolaşımdaki soluble forma birebir yansımaması beklenen bir durumdur. Sepsis ile alakalı doğrudan sB7.2 ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışma değerlendirildiğinde sB7.2(sCD86)'nin intraabdominal sepsiste prognostik bir biyobelirteçten ziyade, immün yanıtın düzenleyici ve dengeleyici bir bileşeni olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamız sB7.2(sCD86)'nin sepsisteki sınırlı klinik değerini göstererek literatüre katkı sağlamaktadır. Yoğun bakıma septik şok nedeniyle interne edilen hastalarda ARDS-(sTGF-β1) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada yoğun bakıma internasyon sırasında hastalardan alınan kanlarda ARDS'li veya ARDS'siz hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fakat 7. gün alınan kanlarda ARDS'li hastalarda anlamlı yükseklik bulunmuştur(174). Bizim çalışmamızda da sTGF-β1 değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Preoperatif alınan tek kan örneğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması literatürdeki örnekle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bahsedilen çalışmada da başvuru esnasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış, 7 gün sonra gruplar arasında anlamlı farklılık ve mortalite açısından anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Verilerimiz ve literatür göz önüne alındığında sTGF- β1'in sepsis tanı ve prognoz açısından değerinin belirlenmesi için devam eden ölçümler yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda çalışmamız literature yapılacak çalışmalar için yol gösterici olmaktadır. Literatürde sCTLA-4 ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında sCTLA-4 açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. sCTLA-4 değerleri qSOFA skoruyla anlamlı korelasyon göstermiştir. Literatürde sCTLA-4'ün başlıca Treg hücrelerinden kaynaklandığı ve Th1 yanıtlarını baskılayıp Th2 yanıtını desteklediği bildirilmiştir (175). Bu bağlamda sCTLA-4'ün sepsis şiddetine paralel olarak, dolayısıyla qSOFA skoruna paralel olarak artmasının sepsisin

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

immünsüpresyon fazıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamız sepsis-sCTLA-4 bağlamında literatürdeki boşluğu doldurmaktadır. Literatürde sepsis vakalarında sPD-1 düzeylerinin klinik değerine ilişkin veriler sınırlı olup, sonuçlar tutarsızdır. Zhao ve ark. şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında sPD-1 düzeylerinin sepsis şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini ve 28 günlük mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bildirmiştir (176). Buna karşın, Wilson ve ark. tarafından yapılan bir pilot çalışmada sepsis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında sPD-1 seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (177). Çalışmamızda Grup1-2-3 arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup aldığımız sonuçlar Wilson ve ark. tarafından yapılan çalışmayla uyumlu görülmüştür. sPD-1'in sepsis tanı ve prognoz üzerindeki değeri tartışmalı olup üzerine daha çok çalışılmaya ihtiyaç vardır. Liu ve arkadaşları, sepsiste sPD-L1 seviyelerinin sağ kalanlara kıyasla ölenlerde belirgin şekilde yüksek olduğunu ve 28 günlük mortaliteyi APACHE-II ile SOFA skorlarına benzer öngörü gücüyle tahmin ettiğini rapor etmiştir(178). Ayrıca Zeng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sPD-L1'in sepsiste yükseldiği ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalşmamızda da gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüş ve qSOFA skoru ile sPD-L1 anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca Grup 1+2 içerisinde yaşamını yitirenlerde sPD-L1 değeri anlamlı yüksek görülmüştür. Genel olarak verilerimiz literatür ile uyumlu olup intraabdominal sepsiste de genel sepsis hastalarındaki gibi tanı ve prognoz tahmininde sPD-L1'in etkili bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. sLAG-3 ise LAG-3'ün hücrelerden salgılanan formudur ve dendritik hücreler, B ve T hücrelerce üretilir. İnsan sLAG-3'ün monosit-dendritik hücre farklılaşmasını engelleyerek immün yanıtı baskılayıcı yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (179). Ancak literatürde sepsis ve sLAG-3 ilişkisiyle alakalı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda gruplar arası sLAG-3 değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Gruplar arası sLAG-3 farklılığı bulunmaması, sepsisin karmaşık pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar süreçler içermesi ve bireyler arası geniş varyasyon gibi nedenlere bağlanabilir (180). Ayrıca, sLAG-3 bir denge molekülü olduğundan tek zamanlı ölçümle özellikle akut sepsis evresinde belirgin değişim saptanamayabilir. Sonuç olarak eldeki veriler, sLAG-3'ün anlık ölçümünün intraabdominal sepsis veya enfeksiyon tanısında gücünün kısıtlı olduğunu göstermektedir. Daha çok hasta ile seri ölçümler yapılarak anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde soluble LAG-3 molekülünün sepsis ile ilişkisi çalışılmamış olup bulgularımız bu açıdan literatüre katkıda bulunmaktadır. Ren

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada septik şoktaki hastalarda sepsis ve şiddetli sepsisteki hastalara göre yüksek sTim-3 değerleri tespit edilmiştir. Yaşamını yitiren hastalarda da sTim-3 değerleri sağ kalanlardan anlamlı yüksek tespit edilmiştir. (181). Bizim çalışmamızdaysa beklendiği gibi Grup 1 değerleri Grup 2 ve 3'e göre anlamlı yüksek görülmüş, sTIM-3 değerleri qSOFA skoruna göre pozitif korelasyon göstermiştir. Grup 1+2 hastaları içerisinde yaşamını yitirenlerde sağ kalanlara kıyasla anlamlı yükseklik görülmüştür. Çalışmamız sTim-3'ün intraabdominal sepsis tanısında ve prognoz tahmininde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Gal-9 seviyeleri enfeksiyon dışı organ yetmezliği grubuna göre sepsisli ve sepsik şoklu hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Yaşamını yitiren hastalar sağ kalanlara göre anlamlı derecede yüksek Gal-9 seviyelerine sahip görülmüştür. Yine aynı çalışmada Gal-9'un SOFA ile korelasyonu rapor edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda da literature uygun şekilde sGal-9 seviyeleri Grup 1 hastalarında Grup 2'ye göre yüksek bulunmuş ,sGal-9 ile qSOFA arasında pozitif korelasyon izlenmiş, Grup 1 ve Grup 1+2 hastaları içerisinde yaşamını yitirenlerde sağ kalanlara göre anlamlı yükseklikte sGal-9 tespit edilmiştir. sGal-9 için 6272,6 ng/L kesme değeri %77,8 duyarlılık ve %93,8 özgüllük ile hesaplanmıştır. Çalışmamız literatürdeki verilerle uyumlu olup sGal-9'un intraabdominal sepsis hastalarındaki tanı ve prognoz öngörmede faydalı olduğunu göstermektedir.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada intraabdominal sepsisli hastalara (Grup 1), intraabdominal enfeksiyonlu ancak sepsis gelişmemiş hastalara (Grup 2) ve sağlıklı bireylere (Grup 3) ait klasik laboratuvar parametreleri ile çözünür immün kontrol noktası molekülleri birlikte değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, özellikle lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, albümin, CRP, prokalsitonin ve glukoz gibi rutin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin intraabdominal sepsisin şiddeti ve mortalitesi ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu ve qSOFA skoru ile paralel değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Albümin, monosit, CRP ve nötrofil için hesaplanan cut-off değerleri, bu parametrelerin intraabdominal sepsiste prognostik değerlendirmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çözünür immün kontrol noktalarından sCD25, sPD-L1, sTIM-3 ve sGalectin-9 düzeylerinin intraabdominal sepsiste belirgin olarak yükseldiği, qSOFA skoru ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve mortalite ile ilişki sergilediği saptanmıştır. Bu yönüyle söz konusu moleküller, intraabdominal sepsiste hem hastalık şiddetinin hem de kötü klinik sonucun potansiyel biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın sB7.2, sLAG-3, sCTLA-4, sPD-1 ve sTGF-β1 gibi bazı çözünür moleküllerin tanısal ve prognostik değerinin sınırlı olduğu, en azından tek zamanlı ölçümle klinik ayrım gücünün düşük kaldığı görülmüştür.

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları; hasta sayısının görece az olması ve değerlendirmelerin yalnızca preoperatif dönemde alınan tek kan örneği üzerinden yapılmış olmasıdır. Bu nedenle özellikle çözünür immün kontrol noktası moleküllerinin zamana bağlı dinamik değişimleri, tedavi yanıtı ve uzun dönem prognoz ile ilişkileri gösterilememiştir. Daha geniş hasta serilerinde, seri ölçümlerle desteklenen çok merkezli çalışmaların bu bulguları doğrulaması ve söz konusu biyobelirteçlerin klinik kullanımdaki yerini netleştirmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Peksöz R, Ağırman E, Şentürk F, Albayrak Y, Atamanalp SS. A Focus on Intra-Abdominal Sepsis with Biomarkers: A Literature Review. Eurasian J Med [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];54(Suppl1):S66–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36655448/
2. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Malangoni M, Moore EE, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. World Journal of Emergency Surgery [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2025 Nov 24];9(1):22-. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-7922-9-22
3. Sari MI, Ilyas S. The Expression Levels and Concentrations of PD-1 and PD-L1 Proteins in Septic Patients: A Systematic Review. Diagnostics 2022, Vol 12, Page 2004 [Internet]. 2022 Aug 19 [cited 2025 Nov 24];12(8):2004. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/12/8/2004/htm
4. Lange A, Sundén-Cullberg J, Magnuson A, Hultgren O. Soluble B and T Lymphocyte Attenuator Correlates to Disease Severity in Sepsis and High Levels Are Associated with an Increased Risk of Mortality. PLoS One [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 20];12(1):e0169176. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169176
5. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Mar 3];25(1):83–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268796/
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest [Internet]. 1992 [cited 2025 Mar 3];101(6):1644–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303622/
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];31(4):1250–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682500/
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Mar 3];43(3):304–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Mar 3];47(11):1181–247. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599691/
11. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. J Clin Med [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Mar 3];12(9):3188. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10179263/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2025 Mar 3];315(8):775. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4910392/
13. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2025 Mar 3];395(10219):200–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954465/
14. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hanci V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. Crit Care [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2025 Mar 3];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656714/
15. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. Chest [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];150(6):1251–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27615024/
16. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2025 Mar 3];369(9):840–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984731/
17. Ferngren G, Yu D, Unalan-Altintop T, Dinnétz P, Özenci V. Epidemiological patterns of candidaemia: A comprehensive analysis over a decade. Mycoses [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Mar 3];67(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38682399/
18. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. Crit Care Med [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 3];36(7):1993–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18552702/
19. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, editor. N Engl J Med [Internet]. 2015 Oct 8 [cited 2025 Mar 3];373(15):1445–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26444731/
20. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Eur Respir Rev [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 3];29(157):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699026/
21. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];34(2):71–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492864/
22. Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 3];4(FEB). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293557/
23. Mendu ML, Zager S, Gibbons FK, Christopher KB. Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill. Crit Care Med [Internet]. 2012 May [cited 2025 Mar 3];40(5):1427–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511126/
24. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

25. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];101(7):409–18. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0401/p409.html
26. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 3];29(4):500–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794044/
27. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nature Reviews Nephrology 2023 19:6 [Internet]. 2023 Feb 23 [cited 2025 Mar 3];19(6):401–17. Available from: https://www.nature.com/articles/s41581-023-00683-3
28. Ito H, Hosomi S, Koyama Y, Matsumoto H, Imamura Y, Ogura H, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: A Mini-Review of Inflammation in the Brain and Body. Front Aging Neurosci [Internet]. 2022 May 27 [cited 2025 Mar 3];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711904/
29. Iba T, Arakawa M, Levy JH, Yamakawa K, Koami H, Hifumi T, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin. Clin Appl Thromb Hemost [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 3];24(7):1020–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695178/
30. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 3];104(4):573–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505253/
31. Woznica EA, Inglot M, Woznica RK, Lysenko L. Liver dysfunction in sepsis. Adv Clin Exp Med [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];27(4):547–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558045/
32. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2025 Mar 3];2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117397/
33. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Mar 3];50(1):23–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480440/
34. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2025 Mar 3];43(3):567–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479113/
35. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2013 May [cited 2025 Mar 3];13(5):426–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375419/
36. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Mar 3];15(5):581–614. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932591/
37. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. Cleve Clin J Med [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Mar 3];87(1):53–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990655/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

38. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Mar 3];54(11):4851–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733044/
39. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. Heart Lung [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Mar 3];45(5):454–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340006/
40. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. N Engl J Med [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2025 Mar 3];369(13):1243–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066745/
41. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA [Internet]. 2013 Nov 6 [cited 2025 Mar 3];310(17):1809–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108515/
42. Chaudhuri D, Herritt B, Lewis K, Diaz-Gomez JL, Fox-Robichaud A, Ball I, et al. Dosing Fluids in Early Septic Shock. Chest [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];159(4):1493–502. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058814/
43. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M, De Backer D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. Intensive Care Med [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 3];48(2):148–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910228/
44. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Crit Care Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];48(12):1862–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009098/
45. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. Intensive Care Med [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];42(4):542–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891677/
46. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Mar 3];199(9):1097–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704260/
47. Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. Am J Emerg Med [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Mar 3];54:287–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227959/
48. De Monnin K, Terian E, Yaegar LH, Pappal RD, Mohr NM, Roberts BW, et al. Low Tidal Volume Ventilation for Emergency Department Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis on Practice Patterns and Clinical Impact. Crit Care Med [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Mar 3];50(6):986–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120042/
49. Park CH, Lee JW, Lee HJ, Oh DK, Park MH, Lim CM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with sepsis caused by intra-abdominal infection in the intensive care unit: a post-hoc analysis of a prospective cohort study in Korea. BMC Infect Dis [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];22(1):1–11. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07837-x

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

50. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. Drugs [Internet]. 2005 Sep 17 [cited 2025 Mar 4];65(12):1611–20. Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200565120-00002
51. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. J Chemother [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 3];21 Suppl 1(SUPPL. 1):3–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622444/
52. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2019 May 15 [cited 2025 Mar 3];404(3):257–71. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-019-01752-7
53. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2025 Mar 3];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702076/
54. Kirkpatrick AW, Coccolini F, Tolonen M, Minor S, Catena F, Gois E, et al. The unrestricted global effort to complete the COOL trial. World Journal of Emergency Surgery 2023 18:1 [Internet]. 2023 May 11 [cited 2025 Mar 3];18(1):1–18. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-023-00500-z
55. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. Intensive Care Med [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Mar 3];45(12):1703–17. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05819-3
56. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World Journal of Emergency Surgery 2016 11:1 [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2025 Mar 3];11(1):1–32. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-016-0089-y
57. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. World J Emerg Surg [Internet]. 2014 May 14 [cited 2025 Mar 4];9(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883079/
58. Van Ruler O, Kiewiet JJS, Van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Mar 4];31(5):671. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3319890/
59. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Mar 4];31(6):1163–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983895/
60. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. Intensive Care Med [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Mar 4];45(12):1703–17. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05819-3

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

61. Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal Infections. Surg Clin North Am [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 4];94(6):1319–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440126/
62. Desserud KF, Veen T, Søreide K. Emergency general surgery in the geriatric patient. Br J Surg [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Mar 4];103(2):e52–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620724/
63. Jokar TO, Ibraheem K, Rhee P, Kulavatunyou N, Haider A, Phelan HA, et al. Emergency general surgery specific frailty index: A validation study. J Trauma Acute Care Surg [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 4];81(2):254–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27257694/
64. Finlayson E, Wang L, Landefeld CS, Dudley RA. Major abdominal surgery in nursing home residents: a national study. Ann Surg [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Mar 4];254(6):921–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020197/
65. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. J Gastrointest Surg [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 4];18(7):1261–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610235/
66. Boermeester MA, Humes DJ, Velmahos GC, Søreide K. Contemporary Review of Risk-Stratified Management in Acute Uncomplicated and Complicated Diverticulitis. World J Surg [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Mar 4];40(10):2537–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206400/
67. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2011 Feb 23 [cited 2025 Mar 4];6(1):7. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3049134/
68. Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruchi HP, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis -- value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. Eur J Med Res [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 4];14(11):491–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948445/
69. Go HLS, Baarslag HJ, Vermeulen H, Laméris JS, Legemate DA. A comparative study to validate the use of ultrasonography and computed tomography in patients with post-operative intra-abdominal sepsis. Eur J Radiol [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 Mar 4];54(3):383–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15899340/
70. PET-CT in the diagnosis of recurrent rectal cancer complicated by left thigh abscess - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 4]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235762/
71. Laméris W, Van Randen A, Wouter Van Es H, Van Heesewijk JPM, Van Ramshorst B, Bouma WH, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. BMJ [Internet]. 2009 Jul 4 [cited 2025 Mar 4];338(7711):29–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561056/
72. Hussain MA, Al Laham RY, Alanazi HT, Alanazi TA, Alshammari RA, Alrawaili BD. Updates on the Causes, Diagnosis, and Management of Peritoneal Abscesses: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2023 Nov 10 [cited 2025 Mar 4];15(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38084178/
73. Kave M, Parooie F, Salarzaei M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women. World J Emerg Surg [Internet]. 2019 Jul 22 [cited 2025 Mar 4];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367227/
74. De Waele JJ, Boelens J, Van De Putte D, Veld DHI, Coenye T. The Role of Abdominal Drain Cultures in Managing Abdominal Infections. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2022

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

May 1 [cited 2025 Mar 4];11(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625341/
75. Betsch A, Wiskirchen J, Trübenbach J, Manncke KH, Belka C, Claussen CD, et al. CT-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses: APACHE III score stratification of 1-year results. Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation. Eur Radiol [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 Mar 4];12(12):2883–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439565/
76. Theisen J, Bartels H, Weiss W, Berger H, Stein HJ, Siewert JR. Current concepts of percutaneous abscess drainage in postoperative retention. J Gastrointest Surg [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2025 Mar 4];9(2):280–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15694825/
77. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 6]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032447/
78. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization. Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]. 2014 Jul [cited 2025 Mar 6];3(7):492–501. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032069/
79. Devitt A, Marshall LJ. The innate immune system and the clearance of apoptotic cells. J Leukoc Biol [Internet]. 2011 May 11 [cited 2025 Mar 6];90(3):447–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562053/
80. M. Candeias S, S. Gaipl U. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. Anticancer Agents Med Chem [Internet]. 2016 Nov 6 [cited 2025 Mar 6];16(1):101–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299661/
81. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Innate Immunity. 2002 [cited 2025 Mar 6]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/
82. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Principles of innate and adaptive immunity. 2001 [cited 2025 Mar 6]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/
83. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Mar 6];125(2 Suppl 2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932920/
84. Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. Methods in Molecular Biology [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 6];1124:3–10. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-845-4_1
85. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. Lab Invest [Internet]. 2000 [cited 2025 Mar 6];80(5):617–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830774/
86. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. Regen Biomater [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Mar 6];4(1):55–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149530/
87. de Kleijn S, Langereis JD, Leentjens J, Kox M, Netea MG, Koenderman L, et al. IFN-γ-stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. PLoS One [Internet]. 2013 Aug 28 [cited 2025 Mar 6];8(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015224/
88. Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. Contrib Microbiol [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 6];15:118–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511859/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

89. Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, Naik SH, Onai N, Schraml BU, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. Nature Reviews Immunology 2014 14:8 [Internet]. 2014 Jul 18 [cited 2025 Mar 6];14(8):571–8. Available from: https://www.nature.com/articles/nri3712
90. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 6];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29286292/
91. Fairweather DL, Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. J Autoimmun [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 Mar 6];33(3–4):222–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819674/
92. Porcheray F, Viaud S, Rimaniol AC, Léone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, et al. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. Clin Exp Immunol [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 Mar 6];142(3):481–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297160/
93. Schyns J, Bureau F, Marichal T. Lung Interstitial Macrophages: Past, Present, and Future. J Immunol Res [Internet]. 2018 [cited 2025 Mar 6];2018. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854841/
94. Ghosh A, Ghosh A. Biology of Myelomonocytic Cells. Biology of Myelomonocytic Cells [Internet]. 2017 May 10 [cited 2025 Mar 6]; Available from: https://www.intechopen.com/books/5484
95. Martin-Gayo E, Yu XG. Role of Dendritic Cells in Natural Immune Control of HIV-1 Infection. Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 6];10(JUN). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244850/
96. Chistiakov DA, Orekhov AN, Sobenin IA, Bobryshev Y V. Plasmacytoid dendritic cells: Development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. Front Physiol [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2025 Mar 6];5 JUL:103976. Available from: www.frontiersin.org
97. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. Front Immunol [Internet]. 2018 Aug 13 [cited 2025 Mar 6];9(AUG):396989. Available from: www.frontiersin.org
98. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol [Internet]. 2008 May [cited 2025 Mar 6];9(5):503–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425107/
99. Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, Auer RC, Ardolino M. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control. J Clin Invest [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2025 Mar 6];129(9):3499–510. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31478911/
100. Doherty DG, Melo AM, Moreno-Olivera A, Solomos AC. Activation and regulation of B cell responses by invariant natural killer T cells. Front Immunol [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2025 Mar 6];9(JUN):391561. Available from: www.frontiersin.org
101. Swain SL. T cell subsets and the recognition of MHC class. Immunol Rev [Internet]. 1983 [cited 2025 Mar 6];74(1):129–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6226585/
102. Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for $CD4^+$ T cells in immunity to viruses. Nat Rev Immunol [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Mar 6];12(2):136–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266691/
103. Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, present, and future of regulatory T cell therapy in transplantation and autoimmunity. Front Immunol [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2025 Mar 6];10(JAN):433537. Available from: www.frontiersin.org

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

104. Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. Int Immunol [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Mar 6];28(8):401–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160722/
105. Hewitt EW. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. Immunology [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Mar 6];110(2):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511229/
106. Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. Nat Rev Immunol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Mar 6];18(8):485–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789755/
107. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. Trends Immunol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Mar 6];38(11):805–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830733/
108. Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. Nat Immunol [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Mar 6];11(1):21–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016506/
109. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. Annu Rev Immunol [Internet]. 1989 [cited 2025 Mar 6];7:445–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2653373/
110. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity [Internet]. 2004 Aug [cited 2025 Mar 6];21(2):137–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308095/
111. Oronsky B, Carter C, Scicinska A, Oronsky A, Oronsky N, Lybeck M, et al. Medical Machiavellianism: the tradeoff between benefit and harm with targeted chemotherapy. Oncotarget [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 6];7(8):9041–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26814434/
112. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Mar 6];20(11):651–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32433532/
113. Butterfield LH. Cancer vaccines. BMJ [Internet]. 2015 Apr 22 [cited 2025 Mar 6];350. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904595/
114. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present, and Future. Adv Cancer Res. 2013 Jan 1;119:421–75.
115. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. Virchows Arch [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Mar 6];474(4):449–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470934/
116. Harris TJ, Drake CG. Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy. J Immunother Cancer [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 6];1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829749/
117. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. Science [Internet]. 1970 [cited 2025 Mar 6];169(3950):1042–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4194660/
118. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. Aust J Exp Biol Med Sci [Internet]. 1975 [cited 2025 Mar 6];53(1):27–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/238498/
119. Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral persistence alters CD8 T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment. J Virol [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2025 Mar 6];77(8):4911–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12663797/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

120. Huang PW, Chang JWC. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. Biomed J [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Mar 7];42(5):299–306. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783990/
121. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Mar 6];8(9):1069–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115704/
122. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J [Internet]. 1992 Nov [cited 2025 Mar 6];11(11):3887–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1396582/
123. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science [Internet]. 1996 Mar 22 [cited 2025 Mar 6];271(5256):1734–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8596936/
124. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. J Cell Physiol [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Mar 6];234(10):16824–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784085/
125. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. Sci Adv [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 6];6(38). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948597/
126. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. Cell Immunol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Mar 6];310:27–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660198/
127. Schneider H, Rudd CE. Diverse mechanisms regulate the surface expression of immunotherapeutic target CTLA-4. Front Immunol. 2014;5(DEC).
128. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. Nat Immunol [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 7];3(7):611–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087419/
129. Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2025 Mar 7];13(6):1–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809974/
130. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2015 May 21 [cited 2025 Mar 7];372(21):2006–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891304/
131. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. AAPS J [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Mar 7];23(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677681/
132. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. J Hematol Oncol [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2025 Mar 7];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488176/
133. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Mar 7];12(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245016/
134. Joseph J, Rahmani B, Cole Y, Puttagunta N, Lin E, Khan ZK, et al. Can Soluble Immune Checkpoint Molecules on Exosomes Mediate Inflammation? J Neuroimmune

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Pharmacol [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 7];17(3–4):381–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34697721/
135. Gu D, Ao X, Yang Y, Chen Z, Xu X. Soluble immune checkpoints in cancer: production, function and biological significance. J Immunother Cancer [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2025 Mar 7];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482248/
136. Daassi D, Mahoney KM, Freeman GJ. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Mar 7];20(4):209–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965064/
137. Yuan L, Wang Y, Shen X, Ma F, Wang J, Yan F. Soluble form of immune checkpoints in autoimmune diseases. J Autoimmun [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Mar 8];147. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38943864/
138. Chen L, Chao Y, Li W, Wu Z, Wang Q. Soluble immune checkpoint molecules in cancer risk, outcomes prediction, and therapeutic applications. Biomark Res [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 8];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39218939/
139. Miao YR, Thakkar KN, Qian J, Kariolis MS, Huang W, Nandagopal S, et al. Neutralization of PD-L2 is essential for overcoming immune checkpoint blockade resistance in ovarian cancer. Clinical Cancer Research [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 21];27(15):4435–48. Available from: /clincancerres/article/27/15/4435/671603/Neutralization-of-PD-L2-is-Essential-for
140. Mohammadzadeh S, Khanahmad H, Esmaeil N, Eskandari N, Rahimmanesh I, Rezaei A, et al. Producing Soluble Human Programmed Cell Death Protein-1: A Natural supporter for CD4+T cell Cytotoxicity and Tumor Cells Apoptosis. Iran J Biotechnol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Aug 21];17(4):1–10. Available from: https://www.ijbiotech.com/article_85180.html
141. Zhang Y, Zhang H, Wei M, Mou T, Shi T, Ma Y, et al. Recombinant Adenovirus Expressing a Soluble Fusion Protein PD-1/CD137L Subverts the Suppression of CD8+ T Cells in HCC. Molecular Therapy [Internet]. 2019 Nov 6 [cited 2025 Aug 21];27(11):1906–18. Available from: https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S1525001619303582
142. Gulen AE, Rudraboina R, Tarique M, Ulker V, Shirwan H, Yolcu ES. A novel agonist of 4-1BB costimulatory receptor shows therapeutic efficacy against a tobacco carcinogen-induced lung cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Aug 21];72(11):3567–79. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-023-03507-2
143. Li A, Sun K, Wang J, Wang S, Zhao X, Liu R, et al. Recombinant expression, purification and characterization of human soluble tumor necrosis factor receptor 2. Protein Expr Purif [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Aug 21];182:105857. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046592821000401?via%3Dihub
144. Atkinson V, Khattak A, Haydon A, Eastgate M, Roy A, Prithviraj P, et al. Eftilagimod alpha, a soluble lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) protein plus pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. J Immunother Cancer [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2025 Aug 21];8(2):1681. Available from: https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001681
145. Wildiers H, Armstrong A, Cuypere E, Dalenc F, Dirix L, Chan S, et al. Paclitaxel plus Eftilagimod Alpha, a Soluble LAG-3 Protein, in Metastatic, HR+ Breast Cancer: Results from AIPAC, a Randomized, Placebo Controlled Phase IIb Trial. Clinical

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Cancer Research [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Aug 21];30(3):532–41. Available from: /clincancerres/article/30/3/532/733550/Paclitaxel-plus-Eftilagimod-Alpha-a-Soluble-LAG-3
146. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med [Internet]. 2006 [cited 2025 Aug 24];34(1):15–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16374151/
147. Ibarz M, Haas LEM, Ceccato A, Artigas A. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. Ann Intensive Care [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 28];14(1):6. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10781658/
148. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2025 Aug 25];348(16):1546–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/
149. Thompson K, Hammond N, Bailey M, Darvall J, Low G, McGloughlin S, et al. Sex differences in long-term survival after intensive care unit treatment for sepsis: A cohort study. PLoS One [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Aug 25];18(2 February). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36827250/
150. Koch C, Edinger F, Fischer T, Brenck F, Hecker A, Katzer C, et al. Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients. World Journal of Emergency Surgery [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Aug 25];15(1):1–10. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-020-00343-y
151. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. J Thorac Dis [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Aug 28];12(Suppl 1):S16–21. Available from: https://jtd.amegroups.org/article/view/34598/html
152. Belok SH, Bosch NA, Klings ES, Walkey AJ. Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. PLoS One [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Aug 28];16(6):e0252206. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252206
153. Tanaka H, Ikeda T, Ono S, Suda S, Ueno T. White blood cell counts have an impact on septic patient outcome followed by polymyxin-b immobilized fiber with direct hemoperfusion. Crit Care [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2025 Aug 28];19(S1):P128. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc14208
154. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. Diagnostics 2021, Vol 11, Page 1881 [Internet]. 2021 Oct 12 [cited 2025 Aug 28];11(10):1881. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/11/10/1881/htm
155. RAj khAndAl A, khAnduRi S, AhmAd S, kAlA mAnSi. Analysis of Changes in Variation of Neutrophil and Monocyte Parameters, Including Volume, Conductivity and Scatter in Sepsis Patients and Healthy Controls: A Cross-sectional Study. Journal of Clinical and Diagnostic Research [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 29];18(5):17–23. Available from: www.jcdr.net
156. Wen X, Zhang Y, Xu J, Song C, Shang Y, Yuan S, et al. The early predictive roles of NLR and NE% in in-hospital mortality of septic patients. Heliyon [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Aug 29];10(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38434075/
157. Liu B, Du H, Zhang J, Jiang J, Zhang X, He F, et al. Developing a new sepsis screening tool based on lymphocyte count, international normalized ratio and procalcitonin (LIP

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

score). Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Aug 29];12(1):1–12. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-022-16744-9
158. Vahedi HSM, Bagheri A, Jahanshir A, Seyedhosseini J, Vahidi E. Association of Lymphopenia with Short Term Outcomes of Sepsis Patients; a Brief Report. Arch Acad Emerg Med [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Aug 29];7(1):e14. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6377227/
159. Huang Z, Cui Y, Zhang C, Yu H, Chen L, Wang X, et al. Enhancing prognostic accuracy in sepsis: a modified SOFA score incorporating lymphocyte count as an immune function marker. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2025 Jul 31 [cited 2025 Aug 29];15:1593589. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12350375/
160. Andreu-Ballester JC, Pons-Castillo A, González-Sánchez A, Llombart-Cussac A, Cano MJ, Cuéllar C. Lymphopenia in hospitalized patients and its relationship with severity of illness and mortality. PLoS One [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 29];16(8):e0256205. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8362940/
161. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. Crit Care. 2015 Dec 16;19(1).
162. Wang Z, Zhang W, Chen L, Lu X, Tu Y. Lymphopenia in sepsis: a narrative review. Critical Care 2024 28:1 [Internet]. 2024 Sep 20 [cited 2025 Aug 29];28(1):1–21. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-024-05099-4
163. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. Diagnostics [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Aug 29];11(10):1881. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8534992/
164. Chung H, Lee JH, Jo YH, Hwang JE, Kim J. Circulating Monocyte Counts and its Impact on Outcomes in Patients with Severe Sepsis Including Septic Shock. Shock [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Aug 29];51(4):423–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286035/
165. Wang D, Wang S, Wu H, Gao J, Huang K, Xu D, et al. Association Between Platelet Levels and 28-Day Mortality in Patients With Sepsis: A Retrospective Analysis of a Large Clinical Database MIMIC-IV. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2022 Apr 7 [cited 2025 Aug 30];9:833996. Available from: https://github.com/MIT-LCP/mimic-iv,
166. Ekregbesi P, Shankar-Hari M, Bottomley C, Riley EM, Mooney JP. Relationship between Anaemia, Haemolysis, Inflammation and Haem Oxygenase-1 at Admission with Sepsis: a pilot study. Scientific Reports 2018 8:1 [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2025 Aug 30];8(1):1–10. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-018-29558-5
167. Muady GF, Bitterman H, Laor A, Vardi M, Urin V, Ghanem-Zoubi N. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. BMC Infect Dis [Internet]. 2016 Oct 13 [cited 2025 Aug 30];16(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737630/
168. Sheng S, Li A, Zhang C, Liu X, Zhou W, Shen T, et al. Association between hemoglobin and in-hospital mortality in critically ill patients with sepsis: evidence from two large databases. BMC Infect Dis [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 30];24(1):1–10. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-10335-x

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

169. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, Polyzogopoulou E, Fouka K, Gerolymos M, et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: A compromising factor for survival. American Journal of the Medical Sciences [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Aug 30];336(6):467–71. Available from: https://www.amjmedsci.com/action/showFullText?pii=S0002962915321200
170. Lu Z, Tao G, Sun X, Zhang Y, Jiang M, Liu Y, et al. Association of Blood Glucose Level and Glycemic Variability With Mortality in Sepsis Patients During ICU Hospitalization. Front Public Health [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2025 Aug 30];10:857368. Available from: www.frontiersin.org
171. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, et al. Impact of serum glucose levels on disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. Acute Medicine & Surgery [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Aug 30];2(1):21. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5667198/
172. Ali MA, Raza MT, Majeed S, Tahir U, Ahmad W, Tahir M Bin, et al. Correlation of Serum Albumin Levels With the Severity of Sepsis Among Intensive Care Unit Patients. Cureus [Internet]. 2024 Oct 14 [cited 2025 Aug 30];16(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39539863/
173. Kim SM, Ryoo SM, Shin TG, Jo YH, Kim K, Lim TH, et al. Early Mortality Stratification with Serum Albumin and the Sequential Organ Failure Assessment Score at Emergency Department Admission in Septic Shock Patients. Life [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Aug 30];14(10):1257. Available from: https://www.mdpi.com/2075-1729/14/10/1257/htm
174. Saucedo-Moreno EM, Fernández-Rivera E, Ricárdez-García JA. Hypoalbuminemia as a predictor of mortality in abdominal sepsis. Cirugia y Cirujanos (English Edition) [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Aug 30];88(4):481–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567597/
175. Ali MA, Raza MT, Majeed S, Tahir U, Ahmad W, Tahir M Bin, et al. Correlation of Serum Albumin Levels With the Severity of Sepsis Among Intensive Care Unit Patients. Cureus [Internet]. 2024 Oct 14 [cited 2025 Aug 30];16(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39539863/
176. Lee CW, Kou HW, Chou HS, Chou HH, Huang SF, Chang CH, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. World Journal of Emergency Surgery 2018 13:1 [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2025 Nov 19];13(1):41-. Available from: https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-018-0202-5
177. Xiao Y, Yan X, Shen L, Wang Q, Li F, Yang D, et al. Evaluation of qSOFA score, and conjugated bilirubin and creatinine levels for predicting 28-day mortality in patients with sepsis. Exp Ther Med [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Nov 19];24(1):1–9. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2022.11374/abstract
178. Rasuli S, Mobarak S, Radmanesh E, Maghsoudi F, Kanani K, Hazbenejad A, et al. Laboratory Diagnostic Tests in Patients with Sepsis. International Journal of Infection 2022 9:4 [Internet]. 2022 Oct 31 [cited 2025 Nov 19];9(4):e135791. Available from: https://brieflands.com/journals/iji/articles/135791
179. Choi S, Nah S, Suh GJ, Choi SH, Chung SP, Kim WY, et al. Prognostic Value of the AST/ALT Ratio in Patients with Septic Shock: A Prospective, Multicenter, Registry-Based Observational Study. Diagnostics [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Nov 19];15(14):1773. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/15/14/1773/htm

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

180. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. Diagnostic and prognostic value of the AST/ALT ratio in patients with sepsis and septic shock. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 19];58(4):392–402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36259154/
181. Bourika V, Rekoumi EA, Giamarellos-Bourboulis EJ. Biomarkers to guide sepsis management. Ann Intensive Care [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];15(1):103. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12277237/
182. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care [Internet]. 2010 Feb 9 [cited 2025 Nov 19];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20144219/
183. Dimitrov E, Minkov G, Enchev E, Halacheva K, Yovtchev Y. A combination of C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score has better prognostic accuracy than qSOFA alone in patients with complicated intra-abdominal infections. Acta Chir Belg [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Nov 19];120(6):396–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307292/
184. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2025 Nov 19];10(6):e0129450. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129450
185. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein YC, Yen DW, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. Medicine [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Nov 19];98(23). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169735/
186. Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. BMC Infect Dis [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983420/
187. Yu X, Niu Y, Xu J, Zhang X, Wu H, Wang Y, et al. The clinical significance of plasma sCD25 as valuable biomarker for progression and prognosis of tuberculosis. BMC Infectious Diseases 2024 24:1 [Internet]. 2024 Jan 22 [cited 2025 Nov 19];24(1):115-. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08798-5
188. Huang CM, Xu XJ, Qi WQ, Ge QM. Prognostic significance of soluble CD25 in patients with sepsis: a prospective observational study. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Nov 19];60(6):952–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230752/
189. Kim U, Lee S, Han KS, Kim SJ, Lee S, Park DW, et al. Clinical value of galectin-9, soluble TREM-1, and soluble CD25 among critically ill patients with organ failure in the emergency department: a prospective observational study. 2025 May 9 [cited 2025 Nov 20]; Available from: https://www.researchsquare.com
190. Räth U, Mester P, Schwarz H, Schmid S, Müller M, Buechler C, et al. Soluble CD137: A Potential Prognostic Biomarker in Critically Ill Patients. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Nov 19];24(24). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38139346/
191. Lv D, Zhang K, Zhu C, Xu X, Gong H, Liu L. Predictive value of CD86 for the occurrence of sepsis (Sepsis-3) in patients with infection. PLoS One [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Nov 30];19(4):e0302063. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0302063
192. Lu J, Sun K, Yang H, Fan D, Huang H, Hong Y, et al. Sepsis Inflammation Impairs the Generation of Functional Dendritic Cells by Targeting Their Progenitors. Front

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Immunol [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2025 Nov 30];12:732612. Available from: www.frontiersin.org
193. He RR, Yue GL, Dong ML, Wang JQ, Cheng C. Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications—A Narrative Review. International Journal of Molecular Sciences 2024, Vol 25, Page 9010 [Internet]. 2024 Aug 19 [cited 2025 Nov 30];25(16):9010. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/16/9010/htm
194. Cheng W, Zhang J, Li D, Lei X, Wang H, Cui N. CTLA-4 expression on CD4+ lymphocytes in patients with sepsis-associated immunosuppression and its relationship to mTOR mediated autophagic–lysosomal disorder. Front Immunol. 2024 Jul 22;15:1396157.
195. Osaki M, Sakaguchi S. Soluble CTLA-4 regulates immune homeostasis and promotes resolution of inflammation by suppressing type 1 but allowing type 2 immunity. Immunity [Internet]. 2025 Apr 8 [cited 2025 Nov 20];58(4):889-908.e13. Available from: https://acir.org/weekly-digests/2025/april/unraveling-the-role-of-soluble-ctla-4
196. Zhao Y, Jia Y, Li C, Shao R, Fang Y. Predictive Value of Soluble Programmed Death-1 for Severe Sepsis and Septic Shock During the First Week in an Intensive Care Unit. Shock [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Nov 20];51(3):289–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702526/
197. Wilson JK, Zhao Y, Singer M, Spencer J, Shankar-Hari M. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis - pilot study. Crit Care [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2025 Nov 20];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661225/
198. Liu M, Zhang X, Chen H, Wang G, Zhang J, Dong P, et al. Serum sPD-L1, Upregulated in Sepsis, May Reflect Disease Severity and Clinical Outcomes in Septic Patients. Scand J Immunol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Nov 20];85(1):66–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864994/
199. Zeng C, Li X, Lu Z, Mu G, Deng Y. PREDICTIVE VALUE OF SOLUBLE PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 IN THE PROGRESSION OF SEPTIC PATIENTS TO CHRONIC CRITICAL ILLNESS IN THE INTENSIVE CARE UNIT: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY. Shock [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Nov 20];60(2):163–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37267247/
200. Sun S, Chen Y, Liu Z, Tian R, Liu J, Chen E, et al. Serum-soluble PD-L1 may be a potential diagnostic biomarker in sepsis. Scand J Immunol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Nov 20];94(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33934376/
201. Niu B, Zhou F, Su Y, Wang L, Xu Y, Yi Z, et al. Different expression characteristics of LAG3 and PD-1 in sepsis and their synergistic effect on T cell exhaustion: A new strategy for immune checkpoint blockade. Front Immunol [Internet]. 2019 Aug 7 [cited 2025 Nov 20];10(AUG):467887. Available from: www.frontiersin.org
202. Gorgulho J, Roderburg C, Beier F, Bokemeyer C, Brümmendorf TH, Loosen SH, et al. Soluble lymphocyte activation gene-3 (sLAG3) and CD4/CD8 ratio dynamics as predictive biomarkers in patients undergoing immune checkpoint blockade for solid malignancies. British Journal of Cancer 2024 130:6 [Internet]. 2024 Jan 17 [cited 2025 Nov 20];130(6):1013–22. Available from: https://www.nature.com/articles/s41416-023-02558-7
203. Ren F, Li J, Jiang X, Xiao K, Zhang D, Zhao Z, et al. Plasma soluble Tim-3 emerges as an inhibitor in sepsis: sepsis contrary to membrane Tim-3 on monocytes. Tissue Antigens [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Nov 20];86(5):325–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373631/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

204. Moar P, Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. Cell Immunol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Nov 20];361. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494007/

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.