



Beliz Bilgili  
İsmail Cinel

## Yoğun Bakım Hastalarında ‘Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)’ın Önemi

### The Significance of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in ICU Patients

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2013

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 1300-5804

Beliz Bilgili  
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

İsmail Cinel (✉)

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-posta: cinelismail@yahoo.com

Tel.: +90 216 625 45 00

**ÖZET** İnflamasyon ve koagülasyona eğilim, çeşitli kritik hastalık durumlarında anahtar patojenik faktörlerdir. ‘Soluble urokinase plasminogen activator (suPAR)’ immünolojik olarak aktif hücrelerden salınan, fibrinoliz ve inflamasyonu yansıtan bir belirteçtir. Artmış suPAR seviyeleri, inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlarda immun sistem aktivasyonunu yansıtır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, bakteriyemi ve sepsiste artmış suPAR düzeyleri bildirilmiştir ve yüksek düzeyler kritik hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bu hasta grubunda suPAR hastalık şiddeti ile ilişkili skorlara benzer prediktif değere sahiptir. suPAR’ın diagnostik önemi, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında tam olarak tanımlanamamıştır. Bu derlemede, suPAR’ın kritik hastalarda önemine genel bir bakış sağlanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** ‘Soluble urokinase plasminogen activator’ (suPAR), kritik hastalık, sepsis, belirteçler, C-reaktif protein (CRP)

**SUMMARY** Inflammation and tendency towards to coagulation are key pathogenic factors in various conditions of critical illness. Soluble urokinase plasminogen activator (suPAR), is a biomarker of fibrinolysis and inflammation, expressed in immunologically active cells. High serum suPAR concentrations are suggested to reflect the activation of the immune system in circumstances of inflammation and infection. In critically ill patients, elevated suPAR levels in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis, in which high levels indicate poor prognosis. suPAR may have predictive value similar to disease severity scores in these patient population. The diagnostic value of suPAR has not been well defined, compared to other biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). This review provides an overview of the value of suPAR in the critically ill patients.

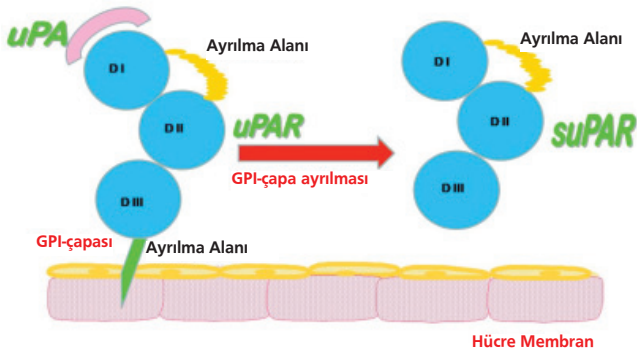
**Key Words:** Soluble urokinase plasminogen activator (suPAR), critical illness, sepsis, biomarkers, C-reactive protein (CRP)

## Giriş

Yoğun bakım hastası immunoinflamatuar kaskadların tetiklendiği veya tetiklenmeye meyilli olduğu bir grup hastalığı bünyesinde barındırır. Uzun süre yatağa bağımlı olmanın yanı sıra, fizyolojik beslenmenin tehdit altında olduğu, oksijen sunum-tüketim dengesinin en azından kullanımındaki değişikliklere bağlı olarak bozulduğu, göreceli olarak avirülan patojenlerle infeksiyon gelişebilmesinin söz konusu olduğu bir kritik hastada immün yetmezliğin altta yatmakta olduğu açıktır (1). Proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin yanı sıra serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin ortamda artan varlıkları, organizmanın inflammatuar-antiinflamatuar, apoptozis-antiapoptozis, oksidan-antioksidan ve koagülasyon-antikoagülasyon dengelerini bozmaya adaydırlar (2). İnflamasyon-koagülasyon ilişkisinden yola çıkılarak ortaya konulmuş olan tedavi modalitelerinin henüz mortalite üzerine olumlu etkileri gösterilememiş veya tekrarlayan anlamlarda gösterilememiş olsalar dahi kanın akışkanlığını arttırmak yoluyla kritik hastanın mikrosirkülasyonuna katkıları bilinmektedir (3-7). Yukarıda sözü edilen süreçlerde rol alan moleküler düzeydeki belirteçlerin organ fonksiyonları ile ilişkili geçercilikleri son dönemlerde ortaya konmaya başlanılmıştır (8). Belirteçlerin klinik kullanıma girmeleri, organ fonksiyonlarındaki bozulmalarla olan korelasyonları yeni belirteçlerin farklı organ fonksiyonları için detaylı araştırılmasını gündeme getirmiştir. Bu bağlamda aşağıdaki derlemede kritik hastada "soluble urokinase plasminogen activator receptor" (suPAR)'ın önemi irdelenecektir.

## uPA, uPAR ve suPAR

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi, serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden (ör: PAI'leri) oluşan proteaz sistemidir. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü ve uPAR, çoğunlukla nötrofil, monosit, makrofaj ve aktive T hücreleri gibi kan hücrelerinden salınırlar ve hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli



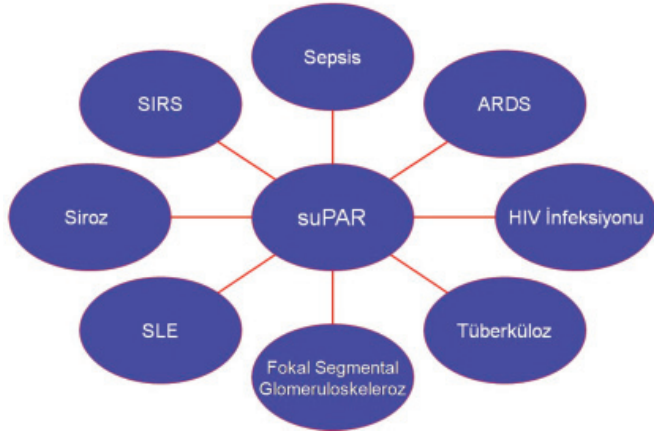
Şekil 1. uPA ve uPAR'ın şekilsel yapısı ve suPAR oluşumu

immün fonksiyonlarda rol alırlar. İnflamasyon ve infeksiyöz yanıtlarda, lökositlerde uPAR miktarı artar, uPA'nın uPAR'a bağlanması ile ekstrasellüler matrisin proteolizi için hücre migrasyonu etkinleşir. uPAR, ekstrasellüler matrisde integrinlerle etkileşerek, hücre adezyon ve migrasyonunu artırır. Aynı zamanda, integrinlere bağlanma intrasellüler sinyal artışına neden olarak, hücre diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu indükler. Ek olarak, plazminojen aktivasyon sistemi anjiyogenezde önemli rol oynar (9). İnflamatuar uyarı sonucu kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar, hücre yüzeyinden dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR ('soluble urokinase plasminogen activator receptor') oluşumuna neden olurlar (10). suPAR direkt kemotaktik özelliği ile monosit, nötrofil gibi inflammatuar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır (11).

suPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış suPAR seviyeleri, immün ve inflammatuar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. İnflamatuar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir. suPAR düzeyi, inflammatuar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar, pnömokoksik pnömoni ve pürülan menenjitte sağkalımı öngörebilir (12,13). HIV ('human immunodeficiency virus') infeksiyonları ve aktif pulmoner tüberkülozda, yüksek suPAR seviyelerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14-16). Aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek suPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (17).

Kardiyovasküler hastalıklarda suPAR prognostik özelliklere sahiptir (18). İnsan karotis plağı ve plazma suPAR seviyeleri kardiyak semptomları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, plak suPAR düzeyindeki artışın aterosklerotik plağın yırtılmaya eğilimi ile korelasyonu saptanmıştır (19). ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde suPAR'ın, tüm nedenlere bağlı mortalite ve tekrarlayan miyokard infarktüsü için stabil plazma belirteci olduğu gösterilmiştir (20). suPAR inflamasyonun rol oynadığı romatolojik hastalıklarda çalışılmış, aktif sistemik lupus eritematozusu olan hastaları tanımda etkin bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilirken, ankilozan spondilitli hastalarda suPAR seviyelerinin inflamasyonu yansıtmadığı belirtilmiştir (21,22).

Kanser hastalarında kan suPAR yüksekliği, hastalık şiddeti ve sağkalım için prognostik değere sahiptir (23,24). Sigara içicilerinde kan suPAR düzeyleri içmeyenlere oranla daha yüksektir. Sigara içicilerinde daha yüksek seviyede suPAR düzeyleri olan kişilerde akciğer kanseri görülme riski artmıştır (22). Kronik karaciğer hastalıklarının tanısı, alkolik etiyojoli ayırımında, sirotik hastaların belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde değerli bir belirteçtir. Dekompanse siroz hastalarında belirgin yüksek suPAR seviyeleri saptanmıştır. Yüksek suPAR seviyelerinin, mortalite ve transplantasyon gereksinimini tahmin etmede güçlü olduğu gösterilmiştir (25).



**Şekil 2.** Çalışmalarda suPAR ilişkisi gösterilmiş olan hastalıklar

Yüksek suPAR seviyeleri bir belirteç olmanın dışında, potansiyel patojenik role sahiptir. Fokal segmental glomerüloskleroz gelişiminde rol oynar. Dolaşımdaki suPAR, normal koşullarda glomerüllere girerek  $\beta 3$  integrine bağlanır, bu podositlerin glomerül bazal membranına sıkıca bağlanmasına yol açar. Yüksek suPAR seviyeleri, artmış  $\beta 3$  integrin aktivasyonuna ve sonuç olarak podosit disfonksiyonu ve proteinüriye sebep olur. Fokal segmental glomerülosklerozda bu kaskad, renal hasar için en önemli patojenik faktör olarak saptanmıştır (26). Bu özelliği nedeni ile suPAR, inflamatuvar hastalıklarda potansiyel tedavi hedefi olarak görülmektedir. Nüks fokal segmental glomerüloskleroz hastasında, plazmaferez ve immünoadsorbsiyon ile suPAR seviyelerinde düşme, podosit- $\beta 3$  integrin aktivasyonu ve proteinüride azalma ile renal parametrelerde iyileşme sağlanmıştır (27).

suPAR kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, perikardiyal, plevral, peritoniyal gibi diğer organik sıvılarda ölçülebilir. suPAR'ın kan düzeyleri ile ilgili birçok çalışma bulunurken, diğer organik vücut sıvılarında seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan inhalasyon travmalı yanık hastalarında yapılan bir çalışmada, bronkoalveolar lavaj sıvısında suPAR düzeyleri ilk kez bakılmıştır. Inhalasyon travmalı hastalarda yangına maruz kalmayan mekanik ventilatördeki hastalardan daha yüksek pulmoner suPAR seviyeleri saptanırken, serum suPAR düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Pulmoner suPAR düzeyleri inflamasyon ve koagülasyon ile korelasyon gösterirken, fibrinoliz ile korelasyon göstermemiştir. Serum suPAR düzeyi mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri için öngördürücü bulunmuştur. Pulmoner suPAR düzeyi yanık hastalarında inhalasyon travması için diagnostik iken serum suPAR düzeyi prognostik olarak değerlendirilmiştir (28). Serum ve asit sıvısı suPAR düzeylerinin karşılaştırıldığı dekompanse karaciğer sirozlu hastaların dahil edildiği çalışmada, serum suPAR düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve

bu yükseklik karaciğer yetersizliğinin ciddiyeti ve sistemik inflamasyonla korele saptanmıştır. Spontan bakteriyel peritonitte asit sıvısı suPAR seviyesi yüksek bulunurken, serum suPAR bakteriyel infeksiyon için bir gösterge olarak değerlendirilmemiştir ve asit sıvısı suPAR düzeyi serum suPAR düzeyi ile zayıf korelasyon göstermiştir. Çalışma sonucunda, serum ve asit suPAR düzeyleri son dönem karaciğer hastalığı komplikasyonlarının ciddiyeti ile ilgili ayrı ama ilişkili prognostik bilgi sağladığı belirtilmiştir (29).

## Kritik Hastada suPAR

Çeşitli infeksiyonlar veya solid tümörler ile immün sistem aktivasyonu vücut sıvılarında yüksek suPAR seviyelerine yol açar. Bu nedenle, serum suPAR seviyelerinin immün aktivasyonun derecesini yansıttığı düşünülmektedir (16). Kritik hastalarda da suPAR seviyeleri yüksek bulunmuştur (30). Septik ve septik olmayan karışık kritik hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada, yoğun bakım yatışı sırasında serum suPAR seviyeleri sağlıklı gönüllülerden daha yüksek bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde serum suPAR düzeyi ortalama 2,44 ng/ml iken kritik hastalarda ortalama 9,80 ng/ml olarak saptanmıştır. Septik hastalarda septik olmayanlara göre suPAR düzeyi daha yüksek iken, en yüksek seviye dekompanse karaciğer hastalarında görülmüştür. Yoğun bakım ünitesine yatışta yüksek serum suPAR seviyesi olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. suPAR'ın, kritik hastalarda yoğun bakım ve uzun dönem mortaliteyi öngörebilen bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (31). İnflamasyon parametreleri olan C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve prokalsitonin, suPAR seviyeleri ile korelasyon göstermektedir (32). Serum suPAR seviyesi renal fonksiyon göstergeleri olan kreatinin, sistatin C ve üre düzeyleri ile ters korelasyon göstermektedir, bu renal klirensi yansıtmaktadır. Aynı zamanda, hepatik sentezi yansıtan psödokolinesteraz seviyesi ile ters, kolestaz parametreleri ile benzer korelasyon göstermektedir. Organ disfonksiyonu ve inflamasyon yüksek suPAR seviyeleri için bağımsız etkenlerdir.

Diğer belirteçlerden farklı olarak suPAR plazma seviyelerinde siklik değişiklikler çok azdır. Örnekleme zamanı önemli değildir ki bu da suPAR'ı klinik rutin kullanımda avantajlı kılmaktadır. suPAR düzeylerinin, kritik hastalarda tedavi süresince ilk bir haftada değişiklik göstermediği geniş çaplı bir çalışma ile gösterilmiştir. Yatışta bakılan tek bir suPAR düzeyi, kritik hastanın prognozunu değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (32).

## Sepsiste suPAR'ın Diagnostik Önemi

Sepsiste ideal biyolojik belirteç sistemik sepsisi lokal infeksiyondan ayırabilmeli ve infeksiyonun bakteriyel,

viral, fungal ayrımını yapabilmelidir. Sepsiste tanı için birçok biyolojik belirteç klinik olarak değerlendirilmiştir, sadece birkaçı tanıda kullanılmaktadır ama yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip değildir. En yaygın olarak C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) kullanılmaktadır, ama bu belirteçlerin de sepsisi diğer inflamatuvar durumlardan ayırt edebilme kabiliyeti kısıtlıdır (33). Son dönemde sepsis hastalarında suPAR'ın tanısal amaç için kullanımı ve diğer belirteçlerle ilişkisini irdeleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Tablo 1'de suPAR'ın sepsis için diagnostik değerini yansıtan veriler özetlenmiştir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan 132 hastanın kapsama alınıp suPAR, prokalsitonin ve CRP'nin diagnostik değerinin incelendiği çalışmada, pozitif kan kültürü olan hastalarda olmayanlara göre serum suPAR seviyeleri anlamlı olarak yüksek ve ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,726 bulunmuştur. suPAR değerleri PCT'ye benzer şekilde bakteriyemik hastaları, bakteriyemik olmayanlardan ayırt edebilmiştir (34). Toplum kaynaklı infeksiyonu olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu 151 hastanın incelendiği çalışmada ise suPAR, CRP ve PCT seviyelerinin bakteriyel infeksiyon için diagnostik özellikleri değerlendirilmiş ve ROC analizinde eğri altında kalan alanı suPAR, CRP, PCT için sırasıyla 0,50, 0,72, 0,81 bulunmuştur. suPAR değerlerinin CRP ve PCT'ye göre bakteriyel ve bakteriyel olmayan inflamasyon ayrımında sınırlı diagnostik güce sahip olduğu sonucuna varmışlardır (35). Koch ve ark.'nın toplam 273 (197 sepsis, 76 sepsis olmayan) yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmada, yatış suPAR seviyeleri sağlıklı gönüllülere göre yüksek bulunmuştur. Sepsis olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, sepsis olan hastalarda suPAR anlamlı derecede yüksek iken ROC analizinde eğri altında kalan alan suPAR 0,615, PCT 0,780 ve CRP 0,857 bulunmuştur. Klasik belirteçlere göre suPAR'ın sepsiste diagnostik değerinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (31). PCT ve CRP'nin lipopolisakkaridlerle güçlü indüklenmesi bakteriyel

infeksiyon tanısında yararlarını açıklayabilirken, suPAR lipopolisakkarid gibi bakteriyel proteinlerle daha düşük seviyede indüklenmektedir (36). Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, suPAR CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında sepsiste kısıtlı diagnostik değere sahiptir.

## Sepsiste suPAR'ın Prognostik Önemi

Biyokimyasal belirteçler, patolojik durumun tanısının yanında morbidite ve mortaliteyi öngörebilmek için kullanılırlar. suPAR'ın, infeksiyöz olan ve olmayan, inflamasyonun yer aldığı birçok hastalık için prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (12-18,23-25). Genel popülasyonda artmış suPAR seviyeleri kanser, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diabetes mellitus gelişme riskini arttırdığı için, kısalmış yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (33). Sepsiste kullanılan biyokimyasal belirteçler prognostik açıdan birçok kez değerlendirilmiştir (34). Klasik belirteçlerden ateş, lökosit sayısı ve CRP hastalık şiddeti ve mortalite riskini öngörebilme açısından güvenilir değildirler (35). Prokalsitonin bu klasik belirteçlere göre üstünlüğe sahiptir ama ideal değildir (36). Kritik hastalarda PCT'nin prognostik değeri birçok kez gösterilmiş olmasına rağmen, yatış sırasında bakılan PCT'nin değeri sınırlıdır (37). suPAR genel olarak kullanılan belirteçlerle karşılaştırıldığında PCT'den bile daha iyi prognostik değere sahiptir. 132 bakteriyemik hastada suPAR seviyeleri, ölenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve lojistik regresyon analizi sonucunda yüksek suPAR düzeyleri mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada 11 ng/ml değerinden yüksek suPAR seviyelerinde mortalite daha yüksek bulunmuş, hastalık ciddiyet bulguları olan hipotansiyon ve yüksek SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru ile ilişkilendirilmiştir. Tek bir suPAR değerinin SOFA skoru kadar iyi derecede mortaliteyi öngörebildiği gösterilmiştir (10).

**Tablo 1.** suPAR'ın diagnostik özelliğini değerlendiren çalışmalar

Çalışma	Hasta Popülasyonu	ROC Eğri Analizi (EAA)		
		suPAR	PCT	CRP
Koch ve ark. (2011)	273 (197 sepsis)	0,615	0,780	0,857
Hoenigle ve ark. (2013)	132 (SIRS)	0,726	0,744	0,601
Kofoed ve ark. (2007)	156 (96 bakteriyel infeksiyon)	0,50	0,81	0,72

ROC: Receiver operating characteristics, EAA: eğri altındaki alan, PCT: prokalsitonin, CRP: C-reaktif protein, SIRS: sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

**Tablo 2.** suPAR'ın prognostik özelliğini değerlendiren çalışmalar

Çalışma	Hasta Popülasyonu	ROC Eğri Analizi (EAA)
Huttunen ve ark. (2011)	132 (bakteriyemi)	suPAR 0,84
Seppala ve ark. (2012)	539 (acil servis)	suPAR 0,79 PCT 0,65
Koch ve ark. (2011)	273 (197 sepsis)	suPAR 0,668 APACHE II 0,541 SAPS II 0,807
Kofoed ve ark. (2008)	151 (%64 bakteriyel infeksiyon)	suPAR 0,80 suPAR+yaş 0,92
Giamarelbs-Bourboulis ve ark. (2012)	1914 (sepsis)	suPAR 0,71 APACHE II 0,822 suPAR+APACHE II 0,831

ROC: Receiver operating characteristics, EAA: eğri altındaki alan, PCT: prokalsitonin

Acil servise başvurmuş infeksiyon şüphesi olan hastalarda suPAR mortaliteyi öngörmeye başarılı bir belirteçtir. Bu hastalarda, PCT de mortaliteyi öngörebilen bir belirteçtir ama suPAR'ın PCT'den daha üstün olduğu belirlenmiştir (37). Koch ve ark. tarafından yoğun bakım hastalarında yapılan geniş çaplı çalışmada, yatış sırasında bakılan suPAR değerleri ölen hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Organ disfonksiyon ve inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında suPAR en yüksek prognostik değere sahip belirteç olarak saptanmıştır. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan suPAR 0,684, albümin 0,294, kreatinin 0,542, CRP 0,524 ve PCT 0,545 bulunmuştur. Skorum sistemleri ile karşılaştırıldığında, APACHE II'den daha iyi, SAPS II'den daha az prognostik değere sahip bulunmuştur (31).

Kofoed ve ark.'nın %64'ünde bakteriyel infeksiyon olan 151 olası sepsis hastasını kapsayan çalışmalarında, suPAR'ın 6,61 ve üstündeki değerleri CRP ve PCT'den daha iyi, SOFA skoruna eşit ve SAPS II'ye yakın prognostik değere sahip olduğunu göstermişlerdir. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan suPAR için 0,80, yaş ile kombine edilince 0,92 olarak bulunmuştur. suPAR, yaş ile kombine edilince SAPS II skorundan daha iyi prognostik değere sahip olmuştur (38). APACHE II'ye serum suPAR düzeylerinin eklenerek, prognostik değerinin incelendiği %37,8'i septik şok tanısı olan toplam 1914 sepsis hastasının dahil edildiği çalışmada, ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan suPAR 0,708, APACHE II 0,822, APACHE II ve suPAR 0,831 olarak bulunmuştur. Regresyon analizi sonucunda APACHE II  $\geq 17$  ve suPAR  $\geq 12$  ng/ml bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu çalışma ile sepsis

hastaları için APACHE II ve suPAR'ın temel alındığı yeni bir risk sınıflaması tanıtılmıştır (39). Tablo 2 suPAR'ın sepsiste prognostik değerini gösteren çalışmaları özetlemektedir.

## Sonuç

Yoğun bakım hastasında diagnostik değeri olan belirteçler dışında prognostik değeri yüksek olan biyokimyasal belirteçlere olan gereksinim açıktır. Sözü edilen belirteçlerin yoğun bakımda kullanılan skorum sistemleri ile ilişkisinin araştırılmasının yanı sıra son dönemlerde skorum sistemlerine eklenmeleri gündeme gelmektedir. Ya tek başlarına, ki kullanım kolaylığı getirdikleri bu anlamda kesin gibidir; ya da yoğun bakım skorum sistemlerine eklenmeleri ile yoğun bakım hastasının prognozunu daha iyi belirlemedeki işlevleri dikkat çekicidir. Kritik hastada hastalık şiddeti ve mortalite riskini öngörebilme açısından diğer parametrelere karşı suPAR'ın üstünlüğü, güvenilirliği klinisyenler açısından çok değerlidir. Bununla beraber, sepsis; patofizyolojisinden kliniğine kadar, odaklanmış olduğumuz model yerine daha farklı modellemelerle algılamamız gereken, bu yeni algılayış tarzımızla sözü edilen modellemelere yönelik geliştirilecek olan tedavi algoritmaları ile mortalitede daha fazla başarı yakalayacağımız zor bir tanıdır (40). Yoğun bakımda kullanılan biyokimyasal belirteçlerin en yenisi olan suPAR'ın, özellikle organ disfonksiyonları açısından prognostik değeri, genel anlamda sepsisteki prognostik değeri ile birlikte bir bütün olarak düşünüldüğünde, yakın zamanda klinik pratiğimize girecek düzeyde umut vadettiği ileri sürülebilir.

## Kaynaklar

- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013;13:260-8.
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37:291-304.
- Annane D, Timsit JF, Megarbane B, Martin C, Misset B, Mourvillier B, et al. Recombinant Human Activated Protein C for Adults with Septic Shock: a Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Mar 22. [Epub ahead of print]
- Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41
- Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm>. Accessed December 18, 2011.
- Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 2008;15:399-413.
- LaRosa SP, Opal SM. Biomarkers: the future. *Crit Care Clin* 2011;27:407-19.
- Svensden MN, Ytting H, Br nner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surgical Infections* 2006;7:463-71.
- Huttunen R, Syrj nen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2011;270:32-40.
- Backes Y, Van der Sluys K, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012;38:1418-28.
- Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Obel N, Pedersen SS, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:409-15.
- Ostergaard c, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36:14-19.
- Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96:4091-5.
- Lawn SD, Myer L, Bangani N, Vogt M, Wood R. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) and early mortality risk among patients enrolling for antiretroviral treatment in South Africa. *BMC Infect Dis* 2007;7:41.
- Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:686-92.
- Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS ONE* 2012;7:e43933
- Lynqbaek S, Marrott JL, Sehestedt T, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP and Framingham risk score. *Int J Cardiol* 2012 Aug 18. [Epub ahead of print]
- Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, Gr nberg C, Perrson A, Nilsson M, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke* 2012;43:3305-12.
- Lynqbaek S, Marrott JL, Moller DV, Christiansen M, Iversen KK, Clemmensen PM, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:1756-63.
- Toldi G, Szalay B, Beko G, Bocskai M, Deak M, Kovacs L, et al. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in systemic lupus erythematosus. *Biomarkers* 2012;17:758-63.
- Lanqkilde A, Hansen TW, Ladelund S, Linneberg A, Andersen O, Hauqaard SB, et al. Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:609-18.
- Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Sorensen S, Dano K, et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:869-74.
- Brunner N, Nielsen HJ, Hamers M, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Stephens RW. The urokinase plasminogen activator receptor in blood from healthy individuals and patients with cancer. *APMIS* 1999;107:160-7.
- Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int* 2012;32:500-9.
- Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Saqeshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
- Morath C, Wei C, Macher-Goeppinger S, Schwenger V, Zeimer M, Reiser J. Management of severe recurrent focal segmental glomerulosclerosis through circulating soluble urokinase receptor modification. *Am J Ther* 2013;20:226-9.
- Backes Y, Sluys KF, Tuip de Boer AM, Hofstra JJ, Vlaar AP, Determann RM, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with burn injuries and inhalation trauma requiring mechanical ventilation: an observational cohort study. *Critical Care* 2011;15:R270.
- Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J Intern Med* 2013 Feb 21[Epub ahead of print]
- Mizukami IF, Faulkner NE, Gyetko MR, Sitrin RG, Todd RF 3rd. Enzyme-linked immuno-absorbent assay detection of a soluble form of urokinase plasminogen activator receptor in vivo. *Blood* 1995;86:203-11.
- Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, D ckers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2011;15:R63.
- Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Medicine* 2012;10:2.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.

34. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Valentin T, Leitner E, Seeber K, et al. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Biochem* 2013;46:225-9.
35. Kofoed K, Anderson O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007;11:R38
36. Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Danø K, et al. Cloning and expresion of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *EMBO J* 1990;9:467-74.
37. Seppala RU, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2012;272:247-56.
38. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Peterson J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:375-83.
39. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Critical Care* 2012;16:R149.
40. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381:774-5.