© Zeynep Tuğçe Sarıkaya,
© Özkan Akıncı

Persistent İnflamasyon, İmmüsupresyon ve Katabolizma Sendromu (PİCS)

Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS)

Geliş Tarihi/Received : 28.05.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 09.09.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayinevi
tarafından yayınlanmıştır.

Zeynep Tuğçe Sarıkaya, Özkan Akıncı
Acıbadem Altunizade Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Dr. Zeynep Tuğçe Sarıkaya (✉),
Acıbadem Altunizade Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği,
İstanbul, Türkiye

E-posta : tugcesrky@gmail.com

Tel. : +90 532 634 94 74

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1352-7667

ÖZ Yoğun bakım ünitelerinde son yıllarda gelişen tedavi modaliteleri Çoklu organ yetmezliğinden (MOF) erken ölümlerin azalmasını sağlamıştır. Geç dönem olgularda ise Sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) ile Kompensatuvar anti-inflammatuar cevap sendromu (CARS) arasında gelişen dengesizliğin sebep olduğu kronik kritik hasta tablosu karşımıza çıkmıştır. İnflammatuar sürecini baskılayamadığımız, tekrarlayan enfeksiyon atakları ile seyreden, katabolik olarak düşkün hasta grubu günümüz yoğun bakım pratiğinde Persistent İnflamasyon, immüsupresyon ve katabolizma sendromu (PICS) olarak tanımlanmıştır. 10 günden fazla yoğunbakım yatışı olan, persistan inflamasyon varlığı görülen (CRP >150 µgr/dl), retinol binding protein <10 µgr/dl), lenfopeni (<800/mm³), katabolik durum (albümin < 3 g/dl, kreatinin yükseklik indeksi <%80, >%10 ağırlık kaybı yada yoğun bakım yatışında gelişen BMI < 18), inflammatuar proseslerin (IL-6, IL-10, IL-1ra, TNFRI, prokalsitonin) varlığında PICS düşünülmelidir. Hastaları tekrarlayan inflamasyondan sakınmak ve sendromun spesifik komponentlerini farmakoterapi, fizyoterapi ve nutrisyonel destekle tedavi etmek hedeflenmelidir.

Bu derlemede günlük yoğun bakım pratiğinde PICS olgularını tanımak, gelişim mekanizmalarını anlamak ve tedaviye yönelik araştırmaların önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Persistent, İnflamasyon, İmmüsupresyon, Katabolizma, PİCS, Multiorgan yetmezliği, MOF, Sistemik inflammatuar cevap sendromu, SIRS, Sepsis

ABSTRACT Treatment modalities developed in intensive care units in recent years have led to the reduction of premature deaths from multiple organ failure (MOF). In patients with late period of MOF, the chronic critical patient symptoms caused by the imbalance between systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) are observed frequently. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) have been defined in today's intensive care practice as a catabolic patient group with recurrent episodes of infection with insuppressible inflammatory process. PICS should all be taken into consideration in the presence of persistent inflammation (CRP > 150 µgr/dl), retinol binding protein <10 µgr / dl, lymphopenia (< 800 / mm³), catabolic status (albumin<3 g / dl, creatinine elevation index <80%, > 10% weight loss or BMI <18 occurred during intensive care unit stays) and inflammatory processes (IL-6, IL-10, IL-1ra, TNFRI, procalcitonin) in more than 10 days of intensive care stay. It is aimed to avoid recurrent inflammation and to treat specific components of the syndrome by pharmacotherapy, physiotherapy and nutritional support. In this review, we aimed to recognize the phenomenon of PICS in daily intensive care practice, to understand the development mechanisms and to emphasize the importance of therapeutic research.

Keywords: Persistent, inflammation, immunosuppression, catabolism, PICS, multiple organ failure, MOF, systemic inflammatory response syndrome, SIRS, sepsis

Giriş

Günümüzde, 1990'lardan itibaren yoğun bakım tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler, yüksek duyarlılıklı kritik hastalık tedavileriyle birlikte bakım kalitesinin artışı, teknolojik

gelişmeler; yoğun bakım ünitelerinde erken ölüm oranlarını düşürmekte, sağ kalımı arttırmakta ve bununla beraber geç dönem bakım sorunları olan hastalarla yüzleşmemize neden olmaktadır. Özellikle yaşlı, malignitesi olan, sepsik şok tablosundan geçen hastaların uzamış yoğun bakım izlemleri

sonrası geç dönemde bu hastaların; vücut kitle indeksinde ciddi kayıpların olduğu, infeksiyonlara açık, kırılabilir, kronik bir hasta grubuna dönüştüğünü görüyoruz. Uzun yoğun bakım süreçleri ile birlikte yüksek maliyetler, artan bakım ihtiyaçları nedeniyle bu hastaların taburcu edilmelerinde doğan problemler, palyatif bakım merkezi gereksinimlerinin doğması yanında, sepsis nedeniyle tekrar yatışların görülmesi, bu grubun risk faktörleri ve patofizyolojileri açısından yeniden gözden geçirilmesi gereksinimini doğurmuştur.(1)

Önceleri tek organ yetmezliğinde bile hasta kaybedilirken, 1970'li yıllarda cerrahi yoğun bakımlarda hastaların sağ kalımında artışlar sağlanmış, bu da 'Çoklu Organ Yetmezliği (MOF)' tanısı ile seyreden daha komplike uzayan tedavilere maruz kalmış, geç olguları görünür hale getirmiştir. 1980'li yıllarda önleyici tıbbın katkıları ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile MOF nedeniyle mortaliteler de azalmıştır (Tablo 1) (2).

1990'larda Abdominal kompartman sendromu olguları incelendiğinde inflammatuar yanıtlara göre bazı tanımlar ortaya konulmuştur. İnfeksiyon veya infeksiyon dışı nedenlerle gelişen aşırı yıkıcı sistemik cevap, Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak SIRS tanısı koymak için ateş, nabız, solunum sayısı ve WBC değerlerinden en az ikisinde anormallik olması gerekmektedir. (3)

1996 yılında Bone tarafından ortaya konulan Kompensatuar Anti-inflammatuar Cevap Sendromu (CARS), SIRS ile bağışıklık sisteminin oluşturduğu pro-inflammatuar yanıtı karşı immun sistemin deaktivasyonu şeklinde tanımlanmıştır. (4) Bu anti-inflammatuar yanıt SIRS'ı takip

ederek gelişebileceği gibi bağımsız olarak da gelişebilmekte olduğu görülmüştür. SIRS'ün yarattığı pro-inflammatuar etki patojenleri ve travmatik dokuları ortadan kaldırmaya çalışırken konağa zarar verebilecek düzeye gelebileceği de görülmüştür. CARS yanıtının zamanında ve kontrollü gelişmesi ise zararın sınırlanmasını sağlayabilmektedir. Yanlış zamanlamalı veya ölçsüz bir CARS yanıtı konağı ikincil enfeksiyonlara karşı korumasız bırakırken, MOF sebepli ölümlerde de etkin bir rol oynayabildiği görülmüştür.

Erken dönemde, MOF olguları ölümlerle sonuçlanmaz ise kronik inflamasyon, immünsupresyon ve katabolizma ile seyreden kronik kritik bir hastalığa dönüşebilir. Bu vakaların fenotiplerini bir çatı altında değerlendirebilmek için Persistent inflamasyon, Immunsupresyon ve Katabolizma sendromu (PICS) tanımını ortaya atılmıştır. (5)

PICS üzerine yapılan çalışmaların amacı; çoklu organ yetmezliği epidemiyolojisini anlamak, kliniğinin ortaya çıkışını ve acil durumları belirlemek, ve klinik sonuçları görerek PICS paradigmasını oluşturmak olmuştur.

Bu derlemede özellikle yoğun bakım ünitelerinde çoklu organ yetmezliğinden PICS'e uzanan süreci ve tetikleyen mekanizmaları gözden geçirmek amaçlanmıştır. (Şekil 1)

MOF-PICS Gelişimi

Yoğun bakım ünitelerinde özellikle batın içi sepsis ve abdominal kompartman sendromu olguları incelenmiş, patofizyolojileri tanımlanmaya çalışılmıştır.

1980'de künt batın travması vakalarıyla yapılan çalışmalar

Tablo 1. PICS gelişimini önleyebilecek yaklaşımlar

- Tekrarlayıcı inflammatuar uyarılardan kaçınmak (kataterizasyon, debrütman gibi cerrahi müdahalelerin gerekliliğini sorgulamak, dekübit gelişiminden korumak)
- Rekürren enfeksiyonlardan korumak (reaktivasyonlar ve nazokomiyal enfeksiyon risklerini azaltmak)
- Metabolik dengeyi sağlamak (yeterli nutrisyonel destek ve glikemik kontrol)
- Hipoksiden korumak
- Kas kütle kaybını önlemek (anabolik steroid kullanımı)
- Yoğun bakım kalış süresini kısaltıcı genel tedbirler:
- Mümkün olduğunca düşük sedoanaljezi
- Yoğun bakımda kaliteli uykuyu sağlamak
- Deliriumu önlemek
- Erken mobilizasyon
- Erken rehabilitasyon ve fizyoterapi

Şekil 1. PICS paradigması: Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. J Trauma Acute Care Surg. 2012 Jun;72(6):1491-501. doi: 10.1097/TA.0b013e318256e000. Review. PubMed PMID:22695412; PubMed Central PMCID: PMC3705923 yazısındaki şekilden adapte edilmiştir

sonucunda şu ortaya çıkmıştır ki; sepsis veya travma kaynaklı inflamatuvar yanıt aynı anda iki cevabın oluşumunu tetikler: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve Kompansatuvar anti-inflamatuvar sendromu. SIRS çoklu organ yetmezliği ve erken fulminan ölüme yol açarken, CARS geç immün supresyona ve ikincil enfeksiyon ataklarına sebep olabilir. Bu bimodal yaklaşım MOF'u da daha iyi açıklayabilmektedir. SIRS'in tetiklediği erken MOF olgularında hastalar çoklu organ yetmezliği ile erken dönemde kaybedilmezlerse 2 olasılık karşımıza çıkar; ya immün toparlanma ile iyileşme başlar yada immün disfonksiyon devam edip Kronik Kritik Hastalık (CCI) gelişir. CCI, 14 günden uzun yoğun bakım yatışı ve organ yetmezliği ile karşımıza çıkar. (6)

CCI'dan PICS'e giden süreçte en belirgin risk faktörü tekrarlayan inflamatuvar hasardır. PICS'i oluşturan sorunlar: Pro-inflamasyon (SIRS), anti-inflamasyon (CARS) ve devam eden immün supresyondur. Persistent akut faz reaktanları (yüksek CRP ve düşük pre-albumin düzeyi), immunsupresyon (lenfopeni), inflamasyon (nötrofili) ile laboratuvar ortamında gözlenmektedir. Çalışmalar CCI vakalarının %30-50'sinin PICS'e dönüştüğünü göstermiştir.

CCI için risk faktörleri; yoğun bakımda delirium, benzodiazepin kullanımı, hiperglisemi, immobilizasyon, farmakolojik paraliz ve steroid kullanımı olarak bulunmuştur. (7)

PICS gelişen hastalarda tekrarlayan nozokomiyal enfeksiyonlar, kötü yara yeri iyileşmesi, kronik bakım merkezlerine yatış gereksinimi, yüksek hastaneye tekrar yatış oranı, rehabilitasyonda başarısızlık ve ölüm ile seyreden sorunlar yaşanmaktadır.

PICS Patofizyolojisi

CCI hastalarında artmış IL-6 düzeyi ile ortaya çıkan **Persistan Inflamasyon** (devam eden düşük dereceli inflamasyon), lenfosit disfonksiyonu ve azalmış antijen sunumu ile karakterize İmmunosupresyon, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması defektleri ile görülen **Katabolizma** bir kısır döngü halinde izlenir.

Travma yada sepsise fizyolojik yanıt olarak; granüositler kemik iliğinden ayrılarak hasar/enfeksiyon bölgesine göç ederler. Hematopoetik kök hücreler miyeloid yolakları olgun granüositlere, makrofajlara ve dendritik hücrelere doğru ayırıştırır. Yaralanma veya enfeksiyon sonrası konak hemopoetik kök hücrelerin aktive olup bu şekilde değişim göstermesi CCI'da 'Acil granülopoiesis/ myelopoiesis' olarak tanımlanır. (8) Bu olay kemik iliği üzerinde lenfopoez ve eritropeozin baskılanması pahasına gelişirken, klinikte

gördüğümüz anemi ve lenfopeni kronik süreçte böylece karşımıza çıkar.

Acil myelopoezise; granulosit-makrofaj-koloni-stimulizan faktör (GM-CSF), granulosit-koloni-stimulizan faktör (G-CSF) gibi büyüme faktörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör sinyali(Flt1), sitokinler (IL-6, IL-17), mezenkimal ve immün hücreler de dahil olur. İmmatür miyeloid popülasyon hücreleri olan MDSCs (myeloid derived suppressor cells), T-lenfosit proliferasyonun ve sitokin üretiminin baskılanmasına yol açarak inflamasyonun yanında immün supresyona da katkıda bulunurlar. (9)

Persistan inflamasyon varlığında MDSCs artışı immunsupresyon/ lenfopeni/ anerji/ NO üretimi ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile seyredip, klinik olarak viral enfeksiyonlarda reaktivasyon, nazokomiyal enfeksiyon, protein katabolizması ve malnütrisyona neticelenir.

MDSCs, arginaz 1 enzimini arttırıp arginin tüketimini arttırır, bu da lenfosit proliferasyonunu bozar, PICS ve CCI gelişimini önlemekte arginin takviyesinin önemi çalışmalarda görülmektedir.

Yine MDSCs artışını baskılayan etkenler PICS gelişimini kontrol altına alma konusunda araştırılmaktadır; beta blokaj , anabolik hormon kullanımı, yoğun insülin tedavisi, mobilizasyon ve direnç egzersizleri (anabolik stimülasyon üzerinden) ve optimal nutrisyonel destek koruyucu ve iyileştirici yaklaşımda incelenmektedir.

Persistant inflamatuvar durumda, pro-inflamatuvar mediyatörler (IL-6, IL-10), sitokinler artar, hafif inflamasyonda 7-14 günde normale dönerken, ağır inflamasyonda 28 günden uzun süre yüksek kalır, prognostik faktör olarak IL-6'nın hızlıca yükselip bazal seviyeye düşmesi mi, yoksa orta şiddette sürekli salınımı mı etkilidir, sorularının cevapları hala bu konudaki çalışmaların ana konularını oluşturmaktadır.

Hasarla ilgili moleküler yapı (Damage-associated molecular pattern) (DAMP) ve patojenle ilişkili moleküler yapı (Pathogen-associated molecular pattern) (PAMP) fizyolojik savunma yanıtında Patojen -tanıyıcı reseptörlere (PRRs) bağlanır, reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ortaya çıkar, patojen fagositozu başlar ve kemokinlerin de katkısı ile T-lenfosit aktivasyonu ve klonlaşması sağlanır. Kalıcı/persistant inflamasyon varlığında PRRs ekspresyonu baskılanır, DAMPs ve PAMPs farklı reseptörlerle (TLRs, NLRs, RIG-like reseptör, mannose binding reseptör) bağlanır; immün, epitelyal ve endotelial yanıtlara sebep olur. CD4+ ve CD8+ T hücreleri kan, dalak, kemik iliğinde azalırken,

MDSC ile IL-10 üretimi, IL-10 üreten T-reg hücrelerinin indüksiyonuna yol açar. MDSC'de PD-1 (Programlı ölüm protein-1, programmed death protein-1) ve diğer kontrol noktası inhibitörleri T-lenfosit apoptozisini tetikler.(8,9,10)

Persistent inflamasyonun bir başka sonucu ise yaşlı insanlarda görülen tabloya benzeyen 'Inflamaging' ve Immunosenescence'dir. Travma veya enfeksiyon gibi konak hasarı olmaksızın yaşlılarda bozulmuş bir immün cevap olarak düşük dereceli sürekli inflamasyon izlenir. Bu da immün cevabın bozulduğu aslında immunsupresif bir tablodur. PICS'e benzer şekilde bu hasta grubunda MDSCs'in dolaşımdaki düzeyi yüksek bulunmuştur. (11)

Sonuç

CCI ve PICS tanısı alan hastalar yüksek günlük maliyetleri, uzun yoğun bakım kalışları, mekanik ventilatörden ayrılmada gecikme ve mekanik ventilasyon bağımlılığı ile önemli bir yoğun bakım sorunudur, bu hastaların yarısı yoğun bakım taburculuklarından sonraki 6 ay içinde farklı sebeplere bağlı olarak hayatını kaybetmektedir, hayatta kalanların %20'si 1 yıl sonra fiziksel ve mental olarak bağımlı hale gelmekte, yüksek yeniden yatış oranları ve kronik bakım merkezi ihtiyaçları ile sağlık sisteminin maliyetli sorunlarından olarak gözükmektedir. Hastaların iyileştiği düşünülerek taburcu edilmiş olmalarına rağmen persistent bir hastalık sürecinin varlığı aşıkardır. PICS tanımı ile bu hasta grubunun önlenmesi ve tedavi edilmesi araştırmaların ana hedefidir.

Uzun süreli yoğun bakım kalışı olan , mortaliteleri yüksek hasta grubunda alta yatan kronik inflamatuvar, immunsupresif ve katabolik tabloyu tanımak önemlidir. PICS tanımıyla ilgili henüz kesin tanı kriterleri olmamakla birlikte, genel olarak; 10 günden fazla yoğun bakım yatışı, persistan inflamasyon varlığı (CRP >150 µgr/dl) , retinol binding protein <10 µgr/dl), lenfopeni (<800/mm³), katabolik durum (albümin < 3 g/dl, kreatinin yükseklik indeksi <%80, >%10 ağırlık kaybı yada yoğun bakım yatışında gelişen BMI < 18), inflamatuvar prosesler (IL-6, IL-10, IL-1ra, TNFRI, prokalsitonin) varlığında PICS düşünülmelidir.

Kronik inflamatuvar hastalık (ör: aterosklerozis, romatoid artrit, osteoporozis, kanser) varlığında sürecin PICS lehinde hızlanabileceği gösterilmiştir. CCI için risk faktörü olan yüksek yaş, medikal komorbidite, ağır doku yaralanmaları, septik şok, malnütrisyon varlığında, PICS de düşünülmelidir.

PICS için en önemli risk faktörünün tekrarlayan inflamasyon olduğu unutulmamalı, risk faktörlerini tespit etmek, süreci başlangıcında tanımak, sendromun spesifik komponentlerini hedefleyen multimodal tedavileri (farmakoterapi, fizyoterapi ve nutrisyonel destek) geliştirmek hedef olmalıdır.

PICS için en önemli risk faktörünün tekrarlayan inflamasyon olduğu unutulmamalı, risk faktörlerini tespit etmek, süreci başlangıcında tanımak, sendromun spesifik komponentlerini hedefleyen multimodal tedavileri (farmakoterapi, fizyoterapi ve nutrisyonel destek) geliştirmek hedef olmalıdır.

Sepsisin erken dönem tedavilerine yönelik kılavuzlar / tedavi şemaları olmakla birlikte PICS gibi geç dönem sorunlara yönelik tedavi ve terapi planları kesinleşmemiştir. Prescott ve arkadaşlarının çalışmalarında bahsedilen ağır kontrolü, sedasyon ve deliryum yönetimi, erken ve agresif hasta mobilizasyonu ve fizik tedavi sepsis hastalarını PICS'den koruma adına en önemli yöntemlerdir.

İmmunomodülasyon ile sağlanacak CCI ve PICS tedavileri ile henüz çalışma aşamasındadır. Farklı mekanizmalar ile geliştiğinden tek ilaç tedavisinin bulunması mümkün gözükmemektedir.

Bu derlemede PICS'i tanıyarak ; günlük yoğun bakım pratiğinde sıkça karşımıza çıkan, bir kısır döngü ile inflamatuvar olarak baskılayamadığımız, tekrarlayan enfeksiyon atakları ile immunsuprese süreçteki, katabolik olarak düşkün hastaları anlamak ve en önemli risk faktörü olan tekrarlayan inflamatuvar hadiseleri kontrol altına almanın önemini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am.* 1995 Apr;75(2):257-77.
2. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma.* 1983 Sep;23(9):775-87. PubMed PMID: 6620431
3. Balogh Z, McKinley BA, Cox CS Jr, Allen SJ, Cocanour CS, Kozar RA, Moore EE, Miller III CC, Weisbrodt NW, Moore FA. Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure. *Shock.* 2003 Dec;20(6):483-92. Review. PubMed PMID: 14625470.
4. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996 Jan;24(1):163-72. Review. PubMed PMID: 8565523.
5. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Jun;72(6):1491-501. doi:10.1097/TA.0b013e318256e000. Review. PubMed PMID:22695412; PubMed Central PMCID: PMC3705923.
6. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):245-258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001. Review. PubMed PMID: 28284293; PubMed Central PMCID: PMC5351769
7. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geervarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1306-16. doi: 10.1056/NEJMoa1301372. PubMed PMID: 24088092; PubMed Central PMCID: PMC3922401.
8. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol.* 2014 May;14(5):302-14. doi: 10.1038/nri3660. Epub 2014 Apr 22. Review. PubMed PMID: 24751955.
9. Furze RC, Rankin SM. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology.* 2008 Nov;125(3):281-8. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02950.x. Review. PubMed PMID: 19128361; PubMed Central PMCID: PMC2669132.
10. Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Al-Quran S, Bovio I, Akira S, Kumagai Y, Moldawer LL. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. *J Immunol.* 2010 Mar 1;184(5):2247-51. doi: 10.4049/jimmunol.0903652. Epub 2010 Feb 3. PubMed PMID: 20130216; PubMed Central PMCID: PMC3837089.
11. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, et al. Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:595. Published 2018 Apr 4. doi:10.3389/fimmu.2018.00595.