

بیومارکرهای سپسیس؛ رویکردی تازه در تشخیص و پیگیری درمان بیماری‌های عفونی

• نازیلا بهمنی

دانشجوی کارشناسی ارشد ناپیوسته میکروب شناسی پزشکی
دپارتمان میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی زنجان
nazila69bahmaie@zums.ac.ir

• دکتر عبدالرضا اسماعیل زاده

استادیار ایمونولوژی، دپارتمان ایمونولوژی و مرکز تحقیقات ژن
درمانی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان
a46reza@zums.ac.ir

چکیده

سابقه و هدف: سپسیس، پاسخ التهابی سیستمیک میزبان به عفونت، پس از تهاجم پاتوژن‌های میکروبی به جریان خون است که به دنبال خود، سرکوب ایمنی منجر شونده به عدم عملکرد چندین ارگان و حساسیت به عفونت‌های بیمارستانی را در پی دارد. پاتوژن‌ز سپسیس پیچیده است و مکانیسم آن هنوز به طور کامل شفاف سازی نشده است. علاوه بر آن، پیچیدگی تظاهرات بالینی، بروز مقاومت آنتی بیوتیکی و نهایتاً ازمان بیماری، محققان را به سمت یافتن جهت‌های جدید در این زمینه سوق داده است. بنابراین جستجو برای استفاده از بیومارکرهای سپسیس می‌تواند در جهت شناسایی بیماران، ارزیابی پاسخ به درمان، متمایز کردن سپسیس سیستمیک از موضعی و حتی کمک به متخصصان بالینی در افتراق بیماران سپسیس از بیماران دارای SIRS غیرعفونی، مفید باشد.

روش جستجو: این مطالعه یک مطالعه مروری نظام‌مند است که اطلاعات آن از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus, Science Direct, EMBASE databases به دست آمده‌اند. داده‌ها با استفاده از ۵ کلیدواژه شامل (بیومارکر، تشخیص، بیماری‌های عفونی، سپسیس، درمان) و نهایتاً ماحصل ۵۰ مقاله از سال ۱۹۹۹

تا ۲۰۱۵ می‌باشند.

نتایج و یافته‌ها: اگرچه امروزه CRP متداول‌ترین بیومارکر استفاده شده در شناسایی سپسیس است، اما سایر مارکرها مثل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌ها، پروتئین‌هایی مثل پروکلسی‌توین، مارکرهای سطحی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها، مارکرهای فاز فلج ایمنی مثل سایتوکاین‌های ضدالتهابی، HBP, PSP هم می‌توانند به شناسایی سپسیس حاد قبل از عدم عملکرد ارگان و کاهش میزان مرگ و میر مرتبط با آن کمک کنند.

بحث و نتیجه‌گیری: سپسیس به عنوان مهم‌ترین عامل مرگ و میر در میان بیماران با وضعیت بحرانی در کشورهای توسعه یافته و از عمده‌ترین علل مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان، علیرغم در دسترس بودن آنتی‌بیوتیک‌های بالقوه و درمان‌های پیشرفته پزشکی به شمار می‌رود. این موضوع، محققان را بر آن می‌دارد تا مارکرهای بیولوژیکی را به صورت بالینی به عنوان ابزار تشخیصی و پیشگیرانه در مراقبت‌های ویژه در جهت بهبود پیامد‌های حاصل از عفونت استفاده کنند.

واژگان کلیدی: بیماری‌های عفونی، بیومارکر، پیگیری، تشخیص، درمان، سپسیس

مقدمه

تشخیصی صورت گرفته است که متأسفانه به دلیل همپوشانی با تظاهرات بالینی مرتبط با التهاب سیستمیک غیر عفونی، فاقد اختصاصیت هستند (۱).

علاوه بر آن، در اثر به کار بردن درمان های ایمونولوژیک متنوع تست شده در بررسی های کلینیکی، تاکنون توافقی روی مکانیسم ایمونولوژیک سپسیس وجود ندارد (۳، ۵) از سویی دیگر، سیر تکامل میکروبی و ماهیت در حال تغییر بروز بیماری های عفونی، بیانگر تهدید مهمی در قرن حاضر است. گسترش داروهای ضد میکروبی، صرفاً در کاهش شیوع مرگ و میر حاصل از عفونت های مرتبط موفق بوده است. هر چند، افزایش روز افزون و مداوم و مصرف بی رویه این داروهای ضد میکروبی، منجر به ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی شده و این موضوع، تبدیل به یکی از معضلات مهم علم پزشکی شده است. عدم معرفی کلاس جدیدی از آنتی بیوتیک ها به عرصه بالینی، در طی بیست سال گذشته نگران کننده بوده است. بنابراین، در عصر حاضر روش هایی مازاد بر درمان های امروزی مورد نیاز است (۵).

مواردی که تاکنون بحث شد، همه مویید ضرورت شناسایی به موقع و صحیح سپسیس اند؛ بنابراین درک بهتر از ایمونوپاتوفیزیولوژی سپسیس و یافتن بیومارکرهای مناسب می تواند ما را به سمت روش های تشخیصی دقیق تر و متعاقباً روش های درمانی پیشرفته و مدیریت سپسیس هدایت کند (۱، ۴).

ایمونوپاتوفیزیولوژی سپسیس

در واقع سپسیس زمانی بروز می کند که پاسخ ابتدایی و اولیه میزبان به یک عفونت تقویت شده و در نهایت از تنظیم خارج می شود. این امر منجر به عدم تعادل بین پاسخ های پیش برنده التهابی و پاسخ های ضد التهابی می شود (۶، ۷).

سپسیس^۱، تهاجم پاتوژن های میکروبی یا محصولات آن ها همانند توکسین ها به جریان خون است که مشخصه آن به صورت پاسخ التهابی سیستمیک به عفونت بروز می کند. سپسیس، علیرغم وجود آنتی بیوتیک تراپی و درمان های حمایتی به عنوان متداول ترین علت برای اکثر بیماری های عفونی و مرگ و میر در میان بیماران با وضعیت بحرانی در کشورهای توسعه یافته به ویژه بیماران بستری در بیمارستان (۳۰ تا ۵۰ درصد) به شمار می رود (۱-۴).

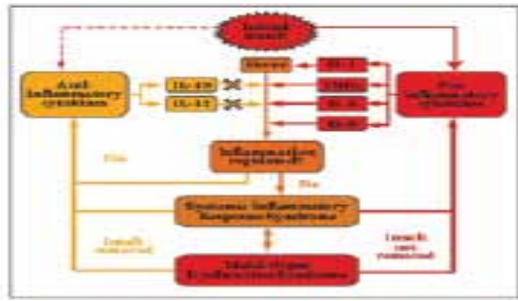
پاتوژن سپسیس پیچیده است و مکانیسم آن هنوز به طور کامل شفاف سازی نشده است (۳، ۵).

سپسیس، نتیجه زنجیره پیچیده ای از وقایعی است که در برگیرنده پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی، فعال شدن سیستم کمپلمان، آبشار انعقادی و سیستم اندوتلیال رگی هستند. چنین پیچیدگی هایی، یافتن روش هایی برای مورد هدف قرار دادن یک اتفاق ایمونولوژیک در جهت بهبود پیامدهای سپسیس را دشوارتر می نماید. علاوه بر آن پاسخ های ایمنی، مرتبط با فاکتورهای میزبانی مثل: سن، جنس، بیماری های زمینه ای (سندروم نقص ایمنی اکتسابی)، ابتلا به سرطان و بیماری های مزمن ریوی، مصرف داروهای سرکوب گر ایمنی، وضعیت تغذیه، فاکتورهای ژنتیکی و حتی فاکتورهای پاتوژنیک مثل: غلظت و ویروانس عامل مهاجم، می باشند. به همین دلیل بعضی از روش های درمانی الحاقی با نتایج نامیدکننده ای مواجه می شوند (۴).

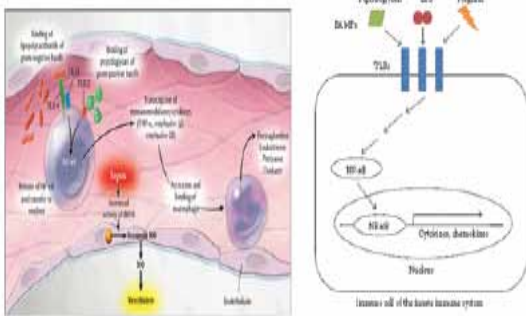
تاکنون، تلاش های بسیاری با هدف بهبود تصمیم گیری های پزشکی و افزایش حساسیت و اختصاصیت تست های آزمایشگاهی صورت گرفته است. بسیاری از مطالعات روی تب^۲، تاکی کاردی^۳، لکوسیتوز^۴، سرعت رسوب اریتروسیت^۵، پروتئین های فاز حاد^۶ و سایر اختلالات در علائم حیاتی برای کمک به الگوریتم

- 1- Sepsis
- 2- Fever
- 3- Tachycardia
- 4- Leukocytosis
- 5- Erythrocyte Sedimentation Rate
- 6- Acute Phase Protein



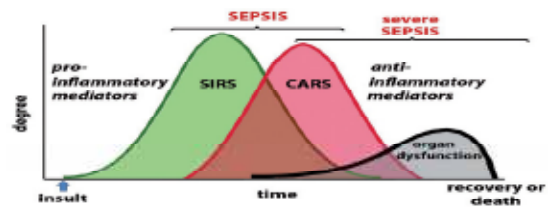


شکل ۳- تعادل بین سایتوکاین های پیش التهابی و ضد التهابی سیستم ایمنی ذاتی، میکرو ارگانیسم های مهاجم را از طریق برهم کنش "رسپتورهای شناسایی کننده پاتوژن (PRR)" و "الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP)" شناسایی می کند. تا کنون، ۴ دسته از این رسپتورها شناخته شده اند (۳)، (۹-۱۱). تحریک خانواده مشخصی از این رسپتورها به نام TLR و شناسایی مولکول های اندوژن آزاد شده از سلول آسیب دیده (DAMP) توسط دیگر رسپتورها، منجر به راه اندازی آبشار سیگنالینگ پایین دستی از جمله افزایش بیان نسخه برداری از ژن های التهابی و شروع پاسخ های ایمنی ذاتی می شود (۹). در ادامه، فعال شدن پاسخ نسخه برداری از $\text{NF-}\kappa\text{B}$ منجر به تولید و ترشح سایتوکاین ها، کموکاین ها و نیتریک اکسید می شود (شکل ۴) (۶، ۹، ۱۲).



شکل ۴- نمایی بسیار ساده از شروع پاسخ ایمنی پس از عفونت و پاسخ التهابی به سپسیس

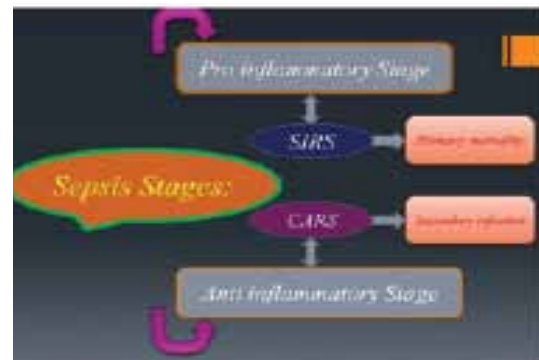
شایان ذکر است که با بیان تئوری مبتنی بر نقش میزبان، ابتدا فرض بر این بود که علائم بالینی سپسیس، به دلیل وقوع مکرر التهاب است. اما بعدها این ایده که سندروم پاسخ التهابی سیستمیک^۱ اولیه، متعاقباً راه را برای سندروم پاسخ های ضدالتهابی جبرانی^۲ باز می کند، قدرت گرفت (شکل ۱) (۸، ۹).



شکل ۱- یک الگوی جایگزین برای پیشرفت

سپسیس به سمت سپسیس حاد

به صورت کلی تفکر بر این است که عکس العمل های التهابی در جهت حذف پاتوژن ها، مسئول آسیب بافتی موازی و همگام با این واکنش ها در سپسیس حاد است و پاسخ های ضد التهابی، دلالت بر حساسیت افزایش یافته نسبت به عفونت های ثانویه و بیمارستانی^۳ دارند (شکل ۲) (۹). پس بالانس بین اثر این دو نوع سایتوکاین، تعیین کننده حساسیت و پیامد^۴ یک بیماری است (شکل ۳) (۹).



شکل ۲- مراحل سپسیس

- 1- Systemic Inflammatory Response Syndrome
- 2- Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
- 3- Secondary nosocomial infections
- 4- Outcome
- 5- Pathogen Recognition Receptor
- 6- Pathogen Associated Molecular Pattern
- 7- Damage Associated Molecular Patterns

HLA-DR روی مونوسیت
- شیفت پاسخ ایمنی از TH1 به TH2 (۱۳).

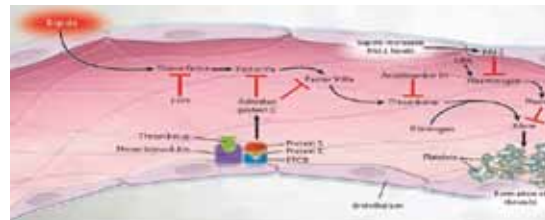
روش جستجو

این یک مطالعه مروری نظام مند است که اطلاعات آن از پایگاه های اطلاعاتی PubMed, Scopus, Science Direct, EMBASE databases به دست آمده اند. داده ها با استفاده از ۵ کلیدواژه شامل (بیومارکر، تشخیص، بیماری های عفونی، سپسیس، درمان) و نهایتاً حاصل ۵۰ مقاله از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۵ می باشند.

بیومارکرهای سپسیس

شناسایی و تشخیص صحیح و به موقع سپسیس، امروزه به عنوان یک چالش باقی مانده است. در حالی که در سایر زمینه های پزشکی، بیومارکرهای تشخیصی همچون دی دایمرهای آمبولی ریوی، پپتیدهای ناتریوریک برای نارسایی قلبی حاد و تروپونین برای آنفارکتوس میوکارد، با موفقیت استفاده شده اند، متدهای امروزی تشخیصی برای سپسیس، در کلینیک و آزمایشگاه به صورت غیر اختصاصی اند. مشکل اصلی، احتمال مشابهت فنوتیپ کلینیکی بیمار دارای سپسیس با بیمار دارای التهاب غیر عفونی (شرایط پانکراتیت، تروما، سوختگی ...) است. بیش از ۱۷۰ بیومارکر تاکنون برای ارزیابی سپسیس مورد مطالعه قرار گرفته اند. بیومارکرهای مورد استفاده در کلینیک، بایستی ویژگی های خاصی داشته باشند که از جمله آن ها به موارد زیر در جدول شماره ۱ اشاره شده است (۴، ۱۴-۱۷):

در این شرایط لیپوپلی ساکارید و TNF α موجب کاهش فعالیت پروتئین C و نهایتاً موجب مهار فیبرینولیز و افزایش بروز مارکرهای DIC^۱ و بروز اختلالات در عملکرد ارگان می شوند (شکل ۵) (۷).



شکل ۵- بروز اختلالات انعقادی در سپسیس

اگرچه که دو فاز SIRS و CARS با درجات چشمگیری از همزمانی^۲ (و نه الزاماً با بازه های زمانی مشابه) پیشرفت می کنند (شکل ۱)، اما متداولاً فلج ایمنی^۳ سیستمیک، غالب می شود. پاسخ ایمنی در بیماران سپسیس، متشکل از پاسخ سیستمیک فوق التهابی و حالت فلج ایمنی است که در مرحله التهابی با افزایش TNF α ، MIF^۴ و HMGB1^۵ همراه است و در مرحله ضد التهابی، شاهد اتفاقات زیر هستیم:

- افزایش تولید سایتوکاین های IL-4, 10, 11, 13, TGF β , GM-CSF, G-CSF, IL-1ra, sTNF α
- آپوپتوز سلول های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی
- آنرژی لنفوسیت های T و غیر فعال شدن مونوسیت ها
- افزایش سلول های تنظیمی و مولکول های کمک تحریکی منفی^۶
- کاهش مولکول های کمک تحریکی مثبت و بیان

- 1- Disseminated Intravascular Coagulation
- 2- Synchrony
- 3- Immunosuppression
- 4- Macrophage migration Inhibitory Factor
- 5- High Mobility Group B1
- 6- Negative Co-stimulatory molecules



جدول ۱- ویژگی های مهم بیومارکرها برای مصارف بالینی در عفونت های حاد

این پروتئین پتنامر مترشحه از هپاتوسیت ها، با اتصال به دیواره باکتری های گرم مثبت و منفی، موجب القای مکانیسم دفاعی میزبان و فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان و تحریک اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز می شود (در عفونت های ویروسی، این فاکتور افزایش چشمگیری ندارد) (شکل ۶). غلظت این پروتئین در افراد نرمال کمتر از 5-10mg/L است و معمولا ۱۰-۴ ساعت پس از شروع حمله التهاب افزایش یافته و در حالت پیک (۳۶-۵۰ ساعت پس از التهاب) و تحت تاثیر حضور IL-1, 6، به 500 mg/L می رسد. غلظت آن با مصرف کورتیکواستروئیدها کاهش می یابد. این فاکتور که در بیماری های اتوایمن سیستمیک مشخصی مثل آرتریت روماتوئید، سرطان، تروما، جراحی، سوختگی، آسیب بافتی، حاملگی و انفارکتوس میوکارد افزایش می یابد، در بیماران اندوکاردیت و تب روماتیسمی نیز یافت می شود که با بهبودی بیمار، کاهش سطح نشان می دهد. پس پارامتری غیر اختصاصی برای حضور التهاب عفونی و حتی پیگیری و تایید درمان می باشد. به عنوان عضوی از کلاس پروتئینی Acute Phase Protein و یک بیومارکر قدیمی مقاوم به پروتئولیز، دارای حساسیت ۶۸ تا ۹۳ درصد و اختصاصیت ۴۰ تا ۶۷ درصد در عفونت باکتریال است. بنابراین در تمایز عفونت باکتری از موارد غیر عفونی التهاب ارزش تشخیصی محدودی دارد و در عفونت بزرگسالان مبتلا به سپسیس و پنومونی نمی تواند

معیار استفاده	ویژگی
تست های تشخیصی	<ul style="list-style-type: none"> ✓ حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۸۵٪ ✓ ارزش گزارش مثبت ۸۵٪ و ارزش گزارش منفی ۱۰۰٪ ✓ توانایی افتراق سپسیس از SIRS غیر عفونی (اختصاصیت) ✓ توانایی افتراق عفونت های ویروسی حاد از سپسیس باکتریال ✓ قابلیت تعریف Optimal Cutoff ✓ به لحاظ آزمایشگاهی Turnover time سریع ✓ ارزش اعتباری بالا
تست های پیشگیری	<ul style="list-style-type: none"> ✓ قابلیت پیشگویی میزان مرگ و میر ✓ قابلیت شناسایی اولیه بیمار ✓ قابلیت بررسی سطوح مرتبط با پاسخ التهابی مثلا شدت بروز یا عدم عملکرد ارگان
تست های درمانی	<ul style="list-style-type: none"> ✓ پایش پروسه درمان ✓ ارزیابی کارایی و پاسخ به درمان (کینتیک سریع و غیرمستقل از عدم عملکرد ارگان) ✓ قابلیت تشخیص و ردیابی عفونت در مراحل اولیه
دسترسی	<ul style="list-style-type: none"> ✓ قابلیت دسترسی ✓ حفظ ثبات در ساختار ترکیب ✓ نیاز به حجم کم نمونه ✓ قابلیت مقایسه نتایج حاصل از آن در تمام آزمایشگاه ها ✓ قابلیت اندازه گیری به صورت کمی ✓ سهولت اندازه گیری و تفسیر ✓ هزینه ارزان ✓ سطح پذیرش کافی از جانب بیمار (مثلا غیر نهاجمی برای بیمار)

CRP اولین بار در سال ۱۹۳۰ توسط TILLET and FRANCIS

کمکی به تصمیم برای شروع یا ادامه آنتی بیوتیک تراپی بکند. البته امید می رود که این فاکتور، در ارزیابی شدت و پیش آگهی^۳ سپسیس و در پایش پاسخ به درمان مفید واقع شود. تفسیر عجولانه و یا آنتی بیوتیک تراپی در یک یا دو روز پس از شروع درمان عامل ناتوانی در تفسیر تغییرات در سطوح این فاکتور بدون در نظر گرفتن کینتیک این مارکر از سوی پزشکان است. CRP آزمون مناسبی جهت تشخیص عفونت های باکتریال از

در سرم بیماران دارای پنومونی شغلی به عنوان پروتئین مرتبط با رسوب قطعات پلی ساکراید C، در فاز حاد عفونت استرپتوکوکوس پنومونیه شناخته شد. IL-11، IFL، OSM، پروستاگلاندین ها، آنزیم های لیزوزومی، IFN- γ ، عوامل هورمونی نظیر غدد جنسی و غده آدرنال نیز در سنتز این پروتئین ها در سلول های کبدی نقش مهمی را به عهده دارند.

- 1- Inhibitory Factor Leukemia
- 2- Onco Statin M
- 3- Prognosis

ویرال محسوب می‌شود. میزان این فاکتور در مبتلایان به عفونت حاد باکتریایی بین 150-350 mg/L و در مبتلایان به عفونت حاد ویروسی کمتر از 20-40 mg/L تعیین گردید. بنابراین سنجش CRP قابل اعتمادترین وسیله تشخیص در کنترل التهابات حاد باکتریایی و عفونت های پنهان^۱ به شمار می‌آید. از سنجش CRP امروزه در افتراق سریع مننژیت باکتریال از ویرال استفاده می‌شود (۱، ۴، ۸، ۱۳، ۱۶-۲۱) (اسماعیل زاده و سروری زنجانی ۱۳۹۴)

• پروکلسی تونین (PCT)، پروتئین ۱۱۶ آمینو اسیدی و پیش ساز کلسی تونین (پروهورمون)، مترشحه از سلول های C تیروئید در شرایط فیزیولوژیک افراد سالم (0/5ng/mL) است و حتی در شرایط عفونت (۲۳ ساعت پس از حمله) نیز از مونوسیت ها و ماکروفاژهای تقریبا تمامی بافت ها مثل ریه، کلیه، پانکراس، طحال، کولون، بافت چربی و مخصوصا کبد آزاد می‌شود (شکل ۶) و در ۴۸-۱۲ ساعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد. این پروتئین با عملکردی شبه کموکاینی، موجب القای سایتوکاین های ضد التهابی و تولید iNOS می‌شود (شکل ۶). در مبتلایان به سپسیس، مقادیری بین 10-100ng/mL نشان می‌دهد. به عنوان مارکر تشخیصی در عفونت باکتریال و سپسیس و در افتراق عفونت باکتریال حاد از سایر شرایط التهابی، حائز اهمیت است (در عفونت های ویروسی به دلیل مهار TNF α مورد نیاز جهت القای PCT توسط ایترفرئون آلفا، افزایش کمی دارد). مطالعات متا آنالیز نشان داده اند که اختصاصیت این مارکر بیشتر از CRP است و تحت تاثیر فاکتورهای متعددی از جمله موضع عفونت فاکتورهای میزبانی و پاتوژنیک است. البته PCT هم به دلیل افزایش چشمگیر سطوح آن در افراد پیوندی (فاقد اختلالات عفونی و تحت درمان با آنتی بادی مونوکلونال OKT3) حساسیت کافی ندارد. در شرایط جراحی و اتوایمنی، سطوح آن افزایش می‌یابد که البته این میزان افزایش در مقایسه با سپسیس بسیار کمتر است. پس در مجموع، هیچ‌کدام یک از این دو، بیومارکر ایده آلی برای تشخیص سپسیس نیستند، اما ارزش اخباری منفی PCT، از اهمیت برخوردار است. ضمنا این مارکر را در تشخیص سپسیس زودرس در ۱۲ ساعت ابتدایی زندگی نوزادان می‌توان به عنوان مارکری با حساسیت متناسب و

همچنین مارکری برای تعیین آنتی بیوتیک تراپی به کار برد (۴، ۸، ۱۳، ۱۶-۱۸، ۲۰، ۲۲، ۲۳).

• همانطور که در مدل سپسیس دیده ایم، برهم کنش PRR و PAMP منجر به تحریک سایتوکاین های پیش التهابی مثل TNF α ، IL-6، IL-1 β و نهایتا بروز تب و جذب PMNها به جریان خون می‌شوند (شکل ۶). مطالعات اثبات کرده اند که افزایش سطوح سایتوکاین های خونی در بیماران سپسیس وجود دارد. هرچند مقادیر آن ها در پی تروما، جراحی، ضربه و بیماری های اتوایمنی هم زیاد می‌شود. پس استفاده از این سایتوکاین های التهابی به خاطر عدم اختصاصیت، فاقد ارزش گزارش است. البته سطوح TNF و IL-6 در ارتباط با آسیب ارگان و مرگ و میر شناخته شده اند؛ پس می‌تواند بیومارکر بالقوه ای برای پیشگویی پیش آگهی سپسیس باشند. برخی از آزمایش های کلینیکی، حاکی از آن هستند که پیش تیمار با قطعه متصل شونده به آنتی ژن در مولکول آنتی TNF پلی کلونال گوسفندی (Cytofab) تفاوتی در میزان مرگ ۲۸ روزه نشان نداده است. این نتایج ضد و نقیض را می‌توان با نیمه عمر کوتاه TNF (۱۷ دقیقه) و پیک غلظت زود هنگام سایتوکاین های پیش التهابی نسبت به سایر بیومارکرها، توجیه کرد. بنابراین نه TNF و نه IL-1 را نمی‌توان به عنوان بیومارکرها تشخیصی اصلی و سودمند در پاسخ اولیه سپسیس معرفی نمود (۲، ۴، ۲۴، ۲۵).

• IL-6 مترشحه از لنفوسیت T، مونوسیت، فیبروبلاست، اندوتلیال، کراتینوسیت و حتی سلول های توموری، ۶-۴ ساعت پس از اندوتوکسمی آزاد و به جریان خون وارد می‌شود (متعاقبا در ۴۸-۲۴ ساعت بعدی کاهش سطح پیدا می‌کند) (شکل ۶). این سایتوکاین، مشابه TNF و IL-1، بیومارکر اختصاصی برای سپسیس نمی‌باشد و بیشتر مارکر پروگنوستیک است تا تشخیصی؛ ولی برخلاف این دو، به خاطر کینتیک آرام و با ثبات در پلاسما و شناسایی آسان، در تشخیص و بررسی شدت پاسخ التهابی، قابل اعتمادتر است. افزایش مداوم این فاکتور، نشانگر عدم عملکرد چندین ارگان و مرگ است. IL-6 در شناسایی بیمارانی که افزایش ریسک گسترش سپسیس حاد دارند و نیاز به درمان حمایتی دارند، مفید است. افزایش IL-8 مترشحه از ماکروفاژ و اندوتلیوم، در تشخیص سپسیس ارزش بیشتری از IL-6 دارد، اما به صورت روتین هر دو (تا

1- Occult infections



• **IL-27** از بیشترین قدرت پیشگویی در میان سایتوکاین‌ها برخوردار است که در سپسیس، مقادیر آن به طور چشمگیری افزایش می‌یابد و در عفونت باکتریال در کودکان دارای وضعیت حاد با اختصاصیت ۹۲٪، مارکر مناسبی است (۱، ۲۷).

• مقادیر سرمی لاکتات، منعکس کننده هایپوپرفیوژن بافتی و متابولیسم بی‌هوازی در سپسیس حاد و شوک سپتیک است. در شرایط هایپوکسی، افزایش مقادیر لاکتات در اثر افزایش گلیکولیز و اکسیژن رسانی محدود بافتی دیده می‌شود که این خود، نشانگر نقص در پاکسازی لاکتات کبدی و میزان مرگ و میر بیمارستانی در اثر سپسیس است. مانیتورینگ و غربالگری سریالی سطح لاکتات می‌تواند به عنوان مارکر پیش بینی میزان مرگ و میر و پیامد و طبقه بندی ریسک استفاده شود (۱، ۴، ۲۸).

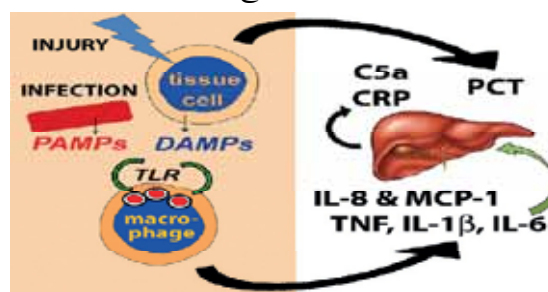
• آنژیوپروتین ۲ به عنوان فاکتور رشد واسکولار مشتق از اندوتلیال^۲ که در تسهیل از بین بردن تمامیت اندوتلیال، نشت واسکولار و القای التهاب نقش دارد و در سپسیس، مرتبط با عدم عملکرد چندین ارگان^۳ است (۴).

• دی-دایمر، محصول تجزیه فبرین در اثر فیبرینولیز و در ارتباط با ترومبوز و DIC است. مطالعات اخیر نشان داده است که این فاکتور، ارزش پیشگویی چشمگیری برای حضور باکتری در بیماران سپتیک و بررسی وضعیت بالینی بیمار دارد (۱۳).

• دو مدیاتور التهابی HMGB1 و MIF از پروتئین‌های فاز دیررس در عفونت حاد هستند. اولی پروتئین هسته‌ای و سیتوپلاسمی است که در افراد سالم قابل شناسایی نیست و از مونوسیت فعال و بافت نکروزه در حین عفونت، آزاد می‌شود و پس از ۸ تا ۱۲ ساعت قابل ردیابی است. دومی سایتوکاین پیش التهابی است که از ماکروفاژ و لنفوسیت‌های T آزاد شده و در مقادیر کم در حال گردش است. اندوتوکسین باکتریایی، القاگر این فاکتور است که پس از ترشح، موجب افزایش سطوح کورتیکواستروئیدها می‌شود. این امر موجب شده که این فاکتور، بتواند اثرات ضدالتهابی استروئیدها بر

حدودی (IL-1) در ارتباط با ارزیابی کمی شدت و پیامد سپسیس (مخصوصاً نوزادی) به کار می‌رود (۱، ۸، ۱۳، ۱۸).

• **LPS Binding Protein**، به عنوان یک پروتئین ۵۸ کیلو دالتونی از کلاس APP و مترشح از کبد، پس از تشکیل کمپلکس با LPS و اتصال به CD14 موجود بر سطح مونوسیت‌ها و ماکروفاژها (شکل ۶)، با توجه به میزان خود، شروع به سیگنالینگ می‌کند؛ در واقع عملکرد دوگانه دارد و در غلظت‌های کم، باعث تشدید اثر LPS و در غلظت‌های بالا، باعث کاهش یا مهار اثر اندوتوکسمی و عدم القای طوفان سایتوکاینی می‌شود. در شرایط فیزیولوژیک غلظت آن ۵-۱۵ $\mu\text{g/mL}$ است و افزایش شدید سطوح سرمی این پروتئین در تشخیص سپسیس مفید است و حتی می‌تواند به عنوان مارکر پیشگویی در شدت بیماری و پیامد باشد. البته به لحاظ اتیولوژی، در افتراق سپسیس عفونی از غیر عفونی، ارزش ناچیزی دارد. سطوح اجزای این کمپلکس متأثر از مصرف آنتی‌بیوتیک و غیر مرتبط با دوره بالینی سپسیس و به عنوان عامل محدود کننده این پروتئین برای استفاده از آن به عنوان بیومارکر در تشخیص سپسیس است. سطوح این فاکتور می‌تواند پس از جراحی، شوک کاردیوژنیک، شوک حرارتی، GVHD^۱ حاد و اقدامات ایمونوتراپی مورد ردیابی قرار بگیرد و همچنین می‌تواند به عنوان Antibiotic Stewardship در جهت کاهش استفاده نابجای آنتی‌بیوتیک‌ها واقع شود (۴، ۱۳، ۲۶).



شکل ۶ - شمایی ساده از عوامل دخیل در شروع سپسیس

- 1- Graft Versus Host Diseases
- 2- Vascular Endothelial Growth Factor
- 3- Multi organ dysfunction

تولید سایتوکاین را تنظیم متقابل نماید. مقادیر بسیار بالای آن، مرتبط با میزان organ failure و مرتبط با فاز دیررس است که از اختصاصیت و حساسیت قابل قبولی برخوردار است. مقادیر پلاسمايي این فاکتور در سپسیس و شوک سپتیک و همچنین در فضاهای آلوئولار افراد مبتلا به ARDS^۱، افزایش می یابد که در افراد سالم دیده نمی شود. این فاکتور در سپسیس حاد و شوک سپتیک به همراه HMGB1، به عنوان مارکر پیشگویی پروگنوز سپسیس هستند (۱، ۴، ۸، ۱۶، ۱۸، ۲۹).

• **CD73** یک مارکر آنزیمی روی سطح اندوتلیوم رگی است که عملکرد آن در دفسفریلاسیون آدنوزین مونوفسفات و تولید آدنوزین است که آدنوزین نیز با اتصال به رسپتور A₂B_۲، واسطه گری اثرات ضد التهابی مثل ممانعت از نشت رگی^۲ را بر عهده دارد. این فاکتور همانند CD14 به جریان خون آزاد شده و البته تاکنون، به صورت قطعی به عنوان مارکر پروگنوستیک در سپسیس به کار نرفته است (۱۳).

• از مارکرهای سطحی و رسپتورهای محلول می توان به CD64 (آنتی ژن سطح لکوسیتی و رسپتور IgG) اشاره کرد که روی ماکروفاژها و مونوسیت ها و در غلظت های کم بر روی نوتروفیل های غیرفعال (پس از تحریک سایتوکاینی) هم وجود دارد. این فاکتور، در عفونت باکتریال تب دار نوزادان زودرس^۳ و حتی بزرگسالان، ساعت ها پس از فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی هم افزایش می یابد و منعکس کننده مراحل اولیه عفونت و مفید در پروگنوز و تشخیص زود هنگام بالینی و آزمایشگاهی سپسیس می باشد (اختصاصیت ۷۹٪ و حساسیت ۸۰٪ در سپسیس نوزادان // اختصاصیت ۸۸،۷٪ و حساسیت ۹۴،۶٪ در سپسیس بزرگسالان) (۴، ۱۳، ۱۶).

• **CD11b** مارکر نوتروفیلی که در حالت معمول با غلظت کم وجود دارد. به صورت قابل توجهی مقادیر آن در عرض چند دقیقه پس از مواجهه با محصولات میکروبی، افزایش می یابد و به عنوان یک مارکر اولیه برای نوزادان

نارس محسوب می شود. این مارکر نوتروفیلی دارای حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۵۶٪ و بر سطح مونوسیت ها دارای حساسیت ۸۶٪ و اختصاصیت ۹۴٪ است. CD69 بر روی سلول های کشنده طبیعی، از مارکرهای نسبتا حساس در تشخیص عفونت های نوزادی و سپتی سمی است (۴، ۱۳، ۱۶).

***: **CD64** به نسبت سایر مارکرهای سطحی مثل CD25، CD11b، CD25، CD45RO و بیشترین میزان حساسیت (۹۷-۹۵٪) و اختصاصیت (۹۰-۸۸٪) را در حمله و حتی ۲۴ ساعت پس از شروع تظاهرات بالینی، در تشخیص عفونت ثانویه باکتریال و انتروکولیت نکروزان دارد که استفاده ترکیبی CD64 نوتروفیلی با IL-6 یا CRP منجر به افزایش حساسیت تا ۱۰۰٪ می شود (۴، ۱۳، ۱۶).
• **CD14**، گلیکوپروتئین موجود بر سطح غشای مونوسیت ها و ماکروفاژها و رسپتوری برای اتصال به کمپلکس LPS-LBP است (شکل ۷). در شرایط عفونت، با فعال شدن آبشار التهابی TLR ها، متعاقبا آزاد شدن این کمپلکس سه جزیی به خون و اثر پروتئاز بر این فاکتور را خواهیم داشت که تبدیل به sCD14 شده که به نام sCD14-Presepsin (ST) شناخته می شود. این فاکتور به همراه فرم غشایی خود، به عنوان بیومارکر اولیه پیشگویی و مرگ و همچنین مارکر تشخیص زود هنگام در سپسیس نوزادان محسوب می شود. علاوه بر این، این فاکتور محلول به عنوان مارکری مستقل جهت پیشگویی میزان مرگ و میر عفونت HIV نیز شناخته شده است (۱۳، ۲۰، ۳۰، ۳۱، ۳۲).

• **stREM-1** از رسپتورهای محلول بیان شونده روی سلول های میلوئیدی (اعضای سوپر خانواده ایمونوگلوبولین) مثل PMN، مونوسیت های بالغ و ماکروفاژ است که در سرم و مایع حاصل از شستشوی آلوئول های برونش دیده می شود (شکل ۷). در عفونت های باکتریال و قارچی دارای التهاب به عنوان واسطه گر پاسخ التهابی، بسیار افزایش می یابد و از طرفی با تحریک سایتوکاین های پیش التهابی

- 1- Acute Respiratory Distress Syndrome
- 2- Vascular leakage
- 3- Premature neonates
- 4-soluble Triggered Receptor Expressed on Myeloid cells -1



• **proADM** نوعی هورمونکاین مترشح‌ه از مدولای آدرنال است که در فشار فیزیولوژیکی منجر به اتساع عروق^۲ و کاهش فشار خون و عملکرد التهابی و ضد میکروبی می‌شود که البته، افزایش مقادیر پلاسمایی آن در سپسیس به سرعت از جریان خون پاک می‌شود و این تصمیم‌گیری را غیر قابل اعتماد می‌سازد. اما در عوض قطعه **mid regional** آن می‌تواند در ارزیابی پیش‌آگهی و تشخیص اولیه عفونت باکتریال موضعی و افتراق سپسیس از SIRS مفید باشد (۴، ۱۷، ۳۶).

• **uPAR** رسپتور محلول فعال‌کننده پلاسمینوژن اوروکیناز (CD87) روی اغلب لکوسیت‌ها و اندوتلیوم و عامل دخیل در عملکرد چسبندگی سلول‌ها، تمایز، تکثیر، آنژیوژنز و مهاجرت می‌باشد که بیان آن تحت تاثیر فاکتورهای التهابی و EGF و FGF2 است. این فاکتور از سطح سلول توسط پروتئازها شکافته و به فرم آزاد و محلول در می‌آید که در بزاق، مایع برونش، خون، ادرار و مایع مغزی نخاعی^۴ دیده می‌شود. افزایش سطوح پلاسمایی این فاکتور در فعال شدن پاسخ ایمنی به عفونت

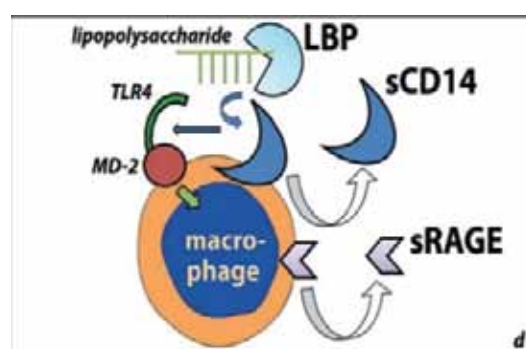
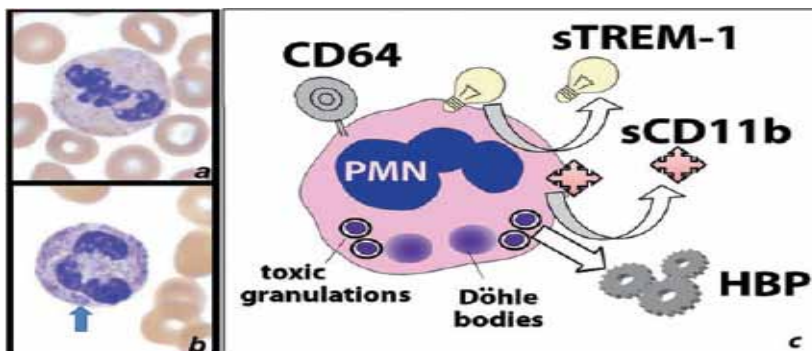
باکتریال (مخصوصاً باکتری می‌پنوموکوکال) و ویروسی، سرطان، سوختگی و روماتیسم دیده می‌شود و بیشتر ارزش پروگنوستیک دارد تا تشخیصی و این که به پزشکان در شناسایی بیماران دارای عفونت باکتریال پرخطر و مدیریت آنتی‌بیوتیک‌تراپی کمک می‌کند (۴، ۱۶، ۱۷).

***: **suPAR** و **proADM** در پروگنوز سپسیس، مخصوصاً برای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ارزش بیشتری از **CRP** و **PCT** دارند (۳۷).

• گروهی از سرین پروتئازهای مهاری در پلاسمای سرم وجود دارند که با غلظت بالا از کبد ترشح می‌شوند.

کمک به بروز التهاب و مهار **IL-10** می‌کند. اختصاصیت و حساسیت آن در مقایسه با **PCT** و **CRP** در تشخیص، پروگنوز و پیامد سپسیس حائز اهمیت است. این فاکتور به همراه **mTREM-1** (غشایی) به عنوان متد تشخیصی امید بخش در افتراق اتیولوژی سپسیس به شمار می‌آیند (۱، ۳، ۴، ۱۳، ۱۷، ۳۳).

***: یک مطالعه همگروهی نشان داده است که در نظرگیری ترکیبی چهار فاکتور **PCT** و **CRP** و **sTREM-1** و شدت بیان **FCγR1** (CD64) روی سلول‌های **PMN**، موجب افزایش صحت تشخیص و همچنین، تشخیص افتراقی سپسیس از موارد غیر عفونی در بیماران با وضعیت حاد کلینیکی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و شناسایی باکتری می‌در آنان در اثر بروز تب جدید می‌شود (۳۴، ۳۵).



شکل ۷ - برخی از بیومارکرهای سپسیس

- 1- pro Adrenomedullin
- 2- Vasodilatation
- 3- urokinase – type Plasminogen Activator Receptor
- 4- Cerebrospinal Fluid

برخی از تغییرات در پاسخ ایمنی افراد به عفونت که ناشی از بروز پلی مورفیسم در ژن های کدکننده مدیاتورهای دخیل در آن هستند، امروزه به عنوان یکی از زمینه های مورد توجه در بحث مدیریت بیماران سپسیس قرار گرفته اند. یکی از بهترین مثال هایی که روی آن مطالعات بسیاری انجام شده است، رخداد SNP در ژن TLR4 موشی است که تغییر در یک آمینو اسید در دومین خارج سلولی رسپتور، موجب کم پاسخی به اندوتوکسین می شود. جهش در ژن Tlr4 در انسان، اثرات متغیری در ریسک عفونت را نمایان می سازد؛ مثلا موجب محافظت در برابر Legionnaire's Diseases و از طرفی موجب افزایش ریسک سپسیس پس از سوختگی می شود. یکی از مشهود ترین مثال ها، جایگزینی باز آدنین به جای گوانین در جایگاه ۳۰۸ در ناحیه پروموتور ژن TNF α است که موجب افزایش ریسک مرگ می شود. SNP و سایر تغییرات ژنتیکی، بیومارکر مناسبی برای طبقه بندی بیماران سپسیس هستند (۴۴).

CD25 و PSP^۲ از بیومارکرهایی هستند که برای افتراق سپسیس از موارد غیر عفونی و شدت بیماری در بیماران مشکوک به سپسیس در ابتدای پذیرش در بخش مراقبت های ویژه مفید هستند (۴۵).

بحث و نتیجه گیری

عفونت های خون یکی از تهدیدهای مخاطره آمیز با میزان مرگ و میر بالا هستند که در بعضی موارد، تشخیص آن ها چالش برانگیز است. در موارد سپسیس که از عمده ترین علل مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان به شمار می رود، تشخیص به موقع کمک به درمان سریع، بهبود نتایج حاصل از آن و کاهش مصرف نابجای آنتی بیوتیک می شود. این موضوع، محققان را بر آن می دارد تا مارکرهای بیولوژیکی را به صورت بالینی به عنوان ابزار تشخیصی و پیشگیرانه در مراقبت های ویژه در جهت بهبود پیامدهای حاصل از عفونت استفاده کنند.

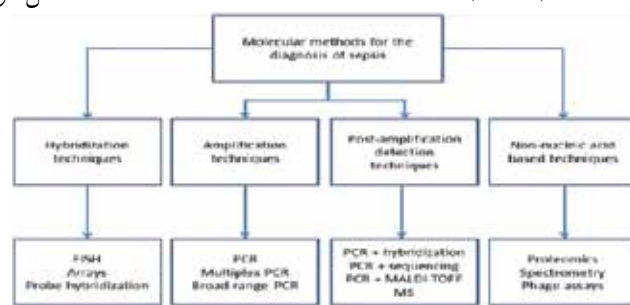
یکی از این ها به نام IaIP^۱، پروتئین ۲۵۵ کیلو دالتونی است که موجب ثبات ماتریکس خارج سلولی، محافظت از افزایش فعالیت پروتئازای مرتبط با فعال شدن پاسخ سیستمیک ایمنی، التهاب، التیام زخم، ایفای نقش ضد التهابی و تنظیمی در عفونت است. کاهش شدید این فاکتور، با حساسیت ۸۹/۵٪ و اختصاصیت ۹۹٪ در سپسیس نوزادی، کمک به شروع تصمیم برای آنتی بیوتیک درمانی می نماید. ضمنا به عنوان مارکر پیشگویی مرگ و میر و پیش روند درمان در سپسیس بزرگسالان، به کار می رود (۱۶، ۳۸).

• کاهش بیان C5L2 روی نوتروفیل، نقش کلیدی در پاسخ میزبان به عفونت در مبتلایان به سپسیس دارد که این کاهش مقادیر مرتبط با poor prognosis است (۱۴، ۱۶)

• از جمله بیومارکر های بالقوه، می توان به miR-146a و miR-223 موجود در سرم اشاره کرد که به عنوان miRNAهای در حال گردش در سرم، اختصاصیت و حساسیت بالایی دارند و در موارد سپسیس، کاهش چشمگیری نسبت به SIRS و افراد سالم نشان می دهند (۳۹).

• برخی مطالعات نشان داده اند که در شرایطی که DIC در اثر سپسیس به وقوع می پیوندد، مکانیسم هایی به پاسخ های رگی، کمک می کنند. میکروپارتیکل های پلاسمایی در حال گردش، در شرایط استرس آزاد شده و موجب کاتالیز مکانیسم های پروکوآگولانتی می شوند و در واقع جانشینی برای فعال شدن و صدمات رگ هستند. این میکروپارتیکل های اشتقاق یافته از اندوتلیوم، به عنوان مارکری برای بررسی زود هنگام صدمات وارده به رگ در شرایط وقوع DIC در سپسیس، در نظر گرفته می شوند (۴۰).

• روش های مولکولی برای تشخیص سپسیس در نمودار شکل ۸ آمده است (۴۳-۴۱).



شکل ۸ - روش های مولکولی در تشخیص سپسیس

1- Inter alpha Inhibitor Protein

2- Pancreatic Stone Protein



References

- 1- Nelson GE, Mave V, Gupta A. Biomarkers for sepsis: a review with special attention to India. *BioMed research international*. 2014;2014.
- 2- Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
- 3- Sikora JP. Immunotherapy in the management of sepsis. *ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS-ENGLISH EDITION*-. 2002;50(5):317-24.
- 4- SungYeon C, JungHyun C. Biomarkers of sepsis. *Infection and Chemotherapy*. 2014;46(1):1-12.
- 5- Masihi KN. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilites. *International journal of immunopharmacology*. 2000;22(12):1083-91.
- 6- Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
- 7- Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2013;5(1):0--1.
- 8- Faix JD. Biomarkers of sepsis*. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013;50(1):23-36.
- 9- Angus DC, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840-51.
- 10- Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(12):1287-93.
- 11- Russell JA. Management of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(16):1699-713.
- 12- Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, Brandon RB, Lipman J, Tang B, et al. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Crit Care*. 2011;15(3):R149.
- 13- Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clinica Chimica Acta*. 201.103-440:97;5.
- 14- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(suppl 2):ii33-ii40.
- 15- Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(4):609-34.
- 16- Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2006;18(2):125-31.
- 17- Quenot J-P, Luyt C-E, Roche N, Chalumeau M, Charles P-E, Claessens Y-E, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Annals of intensive care*. 2013;3(1):21.
- 18- Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005;100:217-21.
- 19- Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed research international*. 2014;2014.
- 20- Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(sup2):12-4.
- 21- عبدالرضا. ا، سروری زنجانی. ر. مروری بر تازه های ایمونولوژی بیماری های عفونی - Zanzan University of Medical Sciences Publication. 1394;1:126-31.
- 22- Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;73(3):221-7.



- 23- Colón-Franco J, Woodworth A. Current and novel biomarkers for diagnosis and monitoring of sepsis 2014 [cited 46 4]. 8-9.
- 24- Singer M. Biomarkers in sepsis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(3):305.
- 25- Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *Journal of anesthesia*. 2013;27(2):269-83.
- 26- Marshall JC. Biomarkers of sepsis. *Current infectious disease reports*. 2006;8(5):351-7.
- 27- Wong HR, Lindsell CJ, Lahni P, Hart KW, Gibot S. Interleukin-27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults. *Shock (Augusta, Ga)*. 2013;40(5):382.
- 28- Tupchong K, Koyfman A, Foran M. Sepsis, severe sepsis, and septic shock: A review of the literature. *African Journal of Emergency Medicine*. 2014.
- 29- Osuchowski MF, Connett J, Welch K, Granger J, Remick DG. Stratification is the key: Inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis*. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1567.
- 30- Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive care medicine*. 2015;41(1):12-20.
- 31- Zhang X, Liu D, Liu Y-N, Wang R, Xie L-X. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19(1):1-11.
- 32- Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(6):780-90.
- 33- Cho S-Y, Choi J-H. Biomarkers of sepsis. *Infection & chemotherapy*. 2014;46(1):1-12..
- 34- Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(1):65-71.
- 35- Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2012;12(1):157.
- 36- Moyer MW. New biomarkers sought for improving sepsis management and care. *Nature medicine*. 2012;18(7):999.
- 37- Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz AR, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive care medicine*. 2013;39(11):1945-52.
- 38- Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-8.
- 39- Wang J-f, Yu M-l, Yu G, Bian J-j, Deng X-m, Wan X-j, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;394(1):184-8.
- 40- Delabranche X, Boisramé-Helms J, Asfar P, Berger A, Mootien Y, Lavigne T, et al. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive care medicine*. 2013;39(10):1695-703.
- 41- Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld K-P, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: new aspects and recent developments. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2014;4(1):1-25.
- 42- Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Current opinion in critical care*. 2005;11(5):473-80.
- 43- XIE L-x. New biomarkers for sepsis. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*. 2013;38(1):6-9.
- 44- Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Critical care medicine*. 2009;37(7):2290-8.
- 45- Llewelyn MJ, Berger M, Gregory M, Ramaiah R, Taylor AL, Curdt I, et al. Sepsis biomarkers in unselected patients on admission to intensive or high-dependency care. *Crit Care*. 2013;17(2):R60.

