

نشانه‌های زیستی آزمایشگاهی جدید در تشخیص سپسیس

● دکتر حبیب ضیغمی

نویسنده مسئول، استاد علوم آزمایشگاهی،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

زنجان، زنجان، ایران

zeighami@zums.ac.ir



● نرگس اسدی

کارشناسی ارشد میکروب شناسی
مواد غذایی، گروه میکروب شناسی و
ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران



● مهرداد جمادی

کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی،
گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
زنجان، زنجان، ایران



مانند microRNA ها توانسته‌اند عملکردهای بهتری نسبت به نشانگرهای زیستی قدیمی از خود نشان دهند. برخی از این نشانگرهای زیستی می‌توانند برای پیش‌آگهی و پیش‌بینی سپسیس استفاده شوند. از برخی دیگر نیز می‌توان برای بررسی تاثیرگذاری درمان در فرد استفاده کرد. پیشرفت‌های امروز در عرصه تکنولوژی سبب شده که ما بتوانیم به راحتی این نشانگرهای زیستی را اندازه‌گیری کنیم. اما به دلیل پاتوفیزیولوژی پیچیده سپسیس علیرغم این پیشرفت‌ها هنوز یک روش استاندارد برای شناسایی دقیق سپسیس به عنوان یک روش مرجع وجود ندارد و تشخیص عفونت خون مبتنی بر استفاده همزمان از چند نشانگر زیستی می‌باشد و مطالعات بیشتری برای یافتن یک روش جامع نیاز است.

کلمات کلیدی: تشخیص آزمایشگاهی، نشانگر زیستی،

سپسیس

چکیده

سپسیس یک سندرم بالینی تهدید کننده حیات است که در آن پاسخ نامناسب سیستم ایمنی به یک عفونت می‌تواند منجر به از کار افتادن اندام‌ها و در نهایت مرگ بیمار شود. تشخیص زود هنگام سپسیس می‌تواند شانس درمان و زنده ماندن فرد را به شدت افزایش دهد. از این رو ما تلاش داریم در این مقاله مروری هدفمند، به بررسی نشانگرهای زیستی سپسیس برای شناسایی سریع‌تر و دقیق‌تر آن بپردازیم. در این مطالعه مروری هدفمند^۱ با جست و جو در پایگاه‌های داده مانند PubMed، Google Scholar، ScienceDirect و Scopus، ۸۲ مقاله از سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفت و با توجه به کلید واژه‌ها، ۶۶ مقاله از میان آن‌ها انتخاب شد. با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه سپسیس نشانگرهای زیستی قدیمی برای شناسایی سپسیس مانند پروکلسیتونین و CRP دارای محدودیت‌هایی می‌باشند؛ اما نشانگرهای زیستی جدیدتر

1- Narrative review



□ مقدمه

سپسیس

سپسیس^۲ یک سندرم بالینی و تهدید کننده حیات می باشد که در اثر پاسخ نامناسب سیستم ایمنی به یک عفونت اتفاق می افتد. سپسیس دارای سه مرحله می باشد که در هر کدام از این مراحل فرد دارای علائم و شاخص های متفاوتی است. اولین مرحله سپسیس می باشد که در آن علائم فرد مانند علائم سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)^۳ می باشد؛ این مرحله اگر درمان نشود فرد دچار مرحله دوم از سپسیس یعنی سپسیس شدید می شود. در سپسیس شدید، اندام های بدن فرد به دلیل کاهش پرفیوژن بافتی یا آسیب بافتی از کار می افتد. در کنار از کار افتادن حداقل یکی از ارگان ها که مهم ترین عارضه سپسیس شدید است، فرد ممکن است دچار افت فشار خون، اختلال در آنزیم های کبدی مانند بیلی روبین، نارسایی تنفسی و کاهش سطح هوشیاری شود. در ادامه اگر درمان صورت نگیرد بیماری وارد مرحله آخر می شود که به آن شوک سپتیک^۴ می گویند. در شوک سپتیک در کنار از کار افتادن چندین ارگان^۵ و بالا رفتن سطح لاکتات خون، به دلیل کاهش پرفیوژن بافتی، فرد دچار شوک می شود. این افت فشار خون مقاوم به درمان با مایعات است و حتماً باید برای درمان آن از وازوپرسورها^۶ استفاده کرد (۱،۲،۳). تشخیص سپسیس هر چه سریع تر باشد، میزان مرگ و میر بیماران درگیر، به همان نسبت کاهش پیدا می کند، به همین دلیل است که تشخیص زود هنگام سپسیس در بالین حائز اهمیت است. اما این کار به دلیل پیچیدگی های سپسیس و عدم درک کافی از آن ها به یک کار سخت مبدل شده است (۴).

□ نشانگرهای زیستی^۷

نشانگرهای زیستی نوعی مواد بیولوژیکی با قابلیت

اندازه گیری هستند و نشانه های از شرایط یا پاسخ های فیزیولوژیکی و پاتولوژیک به مواجهه ها و مداخلات ارائه می دهند. نشانگرهای زیستی باید برای تشخیص اختصاصی باشند و در نظارت، پیش بینی و پیش آگهی بیماری مفید باشند. در واقع، سپسیس باعث تغییر در شرایط فیزیولوژیک بدن می شود که از این نشانگرهای زیستی می توان برای شناسایی سپسیس بهره برد. نکته حائز اهمیت این است که نشانگرهای زیستی ای که برای شناسایی استفاده می شوند باید حساسیت و اختصاصیت بالایی برای تشخیص دقیق هر بیماری داشته باشند. جهت شناسایی سپسیس، شناسایی یک نشانگر زیستی به تنهایی دارای ارزش بالینی نمی باشد بلکه باید مجموعه ای از تست ها و نشانگرهای زیستی بررسی شوند تا در کنار یکدیگر به تشخیص سپسیس کمک کنند (۵).

□ پروتئین ها و متابولیت های سلولی

گیرنده های سطح سلولی یک کاندیدای مناسب برای تشخیص زود هنگام سپسیس می باشند. یکی از مهم ترین این گیرنده ها CD64^۸ می باشد. CD64 یا FCγR1، یک گیرنده برای قسمت انتهایی آنتی بادی های IgG می باشد که در سطح سلول هایی مثل ماکروفاژها، مونوسیت ها، ائوزینوفیل ها و نوتروفیل ها بیان می شود. CD64 در نوتروفیل ها در زمانی که بدن در شرایط عادی به سر می برد در یک حد کمینه ای بیان می شود. ولی زمانی که بدن دچار یک عفونت می شود سایتوکاین های پیش التهابی مانند IFN-γ و IL-6 و TNF-α طی ۳ الی ۴ ساعت باعث افزایش بیان CD64 بر روی نوتروفیل ها می شود و زمانی که عفونت رفع شد دوباره به حد کمینه خود بازگردد؛ از این رو می تواند برای تشخیص سپسیس استفاده شود. برای این منظور از فرد نمونه خون گرفته می شود و با ضد انعقاد

- 2- Sepsis
- 3- Systemic inflammatory response syndrome
- 4- Septic shock
- 5- Multi-organ failure
- 6- Vasopressors
- 7- Biomarkers
- 8- Cluster of Differentiation-64



محلول در گردش خون نیز وجود داشته باشد. مطالعات مختلف سطوح افزایش یافته stREM-1 را در افراد بستری شده در بیمارستان به دلیل سپسیس را گزارش کرده‌اند. همچنین بالا بودن میزان stREM-1 در افرادی با شوک سپتیک با مرگ و میر افراد ارتباط مستقیمی داشته است (۱۷،۱۶،۱۵). پروکلسیتونین (PCT) یک پروهورمون ۱۱۶ آمینو اسیدی است. در شرایط عادی توسط سلول‌های C تیروئید تولید می‌شود اما تحت تأثیر سایتوکاین‌های پیش التهابی و LPS در گردش خون افزایش ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابری در میزان آن مشهود است. نکته جالب این است که سایتوکاین‌های آزاد شده در عفونت‌های ویروسی باعث کاهش میزان تولید پروکلسیتونین می‌شوند. از این فاکتور نه تنها برای تشخیص سپسیس می‌توان استفاده کرد بلکه می‌توان به بررسی میزان تأثیر آنتی بیوتیک بر درمان هم نظارت کرد (۲۱،۲۰،۱۹،۱۸).

□ پروتئین فاز حاد^{۱۵}

یکی از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی پروتئین‌های فاز حاد هستند. پروتئین‌های فاز حاد (APPs) واکنش دهنده‌های اولیه در بسیاری از بیماری‌های عفونی هستند که در واقع از آن‌ها به عنوان بخشی از ایمنی ذاتی در پاسخ فاز حاد یاد می‌شود. برای مثال: الگوهای APP در عفونت اشریشیا کلی^{۱۶} در پاسخ به شرایط مختلف، تغییر می‌کنند و می‌توانند برای تمایز اسهال ناشی از این باکتری از سایر عوامل بیماری‌زا استفاده شوند. این تغییر الگوها می‌تواند برای تشخیص زود هنگام عفونت نیز مورد استفاده قرار بگیرند. در جدول شماره ۱ به انواع APPها و نقش آن‌ها در بدن اشاره شده است (۲۲). در حال حاضر، سطح CRP و PCT^{۱۷} می‌توانند

EDTA مخلوط می‌شود. سپس با روش فلوسایتومتری^۹ و با استفاده از آنتی بادی‌های فلوروسنت می‌توان به میزان این رسپتورها بر سطح نوتروفیل‌ها پی برد (۶، ۷، ۸، ۹). در یک مطالعه در سال ۲۰۱۹ که صحت بررسی CD64، PCT و CRP را برای شناسایی سپسیس را مورد مطالعه قرار داده بود، حساسیت ۸۳٪ و اختصاصیت ۸۸٪ برای CD64 گزارش کرده است و در همین مطالعه آورده شده که این عامل بهتر از دو نشانگر زیستی دیگر عمل کرده است. البته لازم به ذکر است حجم کم نمونه در این مطالعه از محدودیت‌های آن است (۱۰). CD14 یک رسپتور برای LPS باکتری‌ها می‌باشد که به TLR-4 کمک می‌کند تا LPS باکتریایی را شناسایی کند. این گیرنده به صورت طبیعی بر سطح مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شود. اما این گیرنده دو فرم دارد؛ یکی فرم غشایی که بررسی شد و دیگری فرم محلول در جریان خون که به آن sCD14^{۱۰} می‌گویند. به قسمت N-terminal در sCD14، پرسپسین^{۱۱} می‌گویند (۹،۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که پرسپسین طی کمتر از ۲ ساعت یعنی زودتر از PCT^{۱۲} و hsCRP^{۱۳} افزایش پیدا می‌کند (۱۲). بالا بودن میزان پرسپسین در عفونت‌های باکتریایی توسط مطالعات مختلفی به کرات تأیید شده است و حساسیت و اختصاصیت این مارکر به ترتیب ۸۷-۷۰٪ و ۸۰-۶۳٪ گزارش شده است (۱۳). حتی از پرسپسین برای مرگ و میر بیماران می‌توان بهره برد (۱۴). TREM-1^{۱۴} یک گیرنده التهابی در سطح ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌باشد که مسیرهای تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی را فعال می‌کنند. وجود LPS باکتریایی می‌تواند باعث تحریک بیان این گیرنده در سطح سلول‌ها شود. از سوی دیگر TREM-1 می‌تواند به فرم

- 9- Flowcytometry
- 10- Soluble CD14
- 11- Presepsin
- 12- Procalcitonin
- 13- High-sensitivity C-reactive protein
- 14- Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1
- 15- Acute phase protein
- 16- Escherichia coli



به طور معمول در آزمایشگاه‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی عفونت‌های باکتریایی اندازه‌گیری شوند. برخی دیگر، استفاده از نشانگرهای مختلف را برای تمایز بین عفونت‌های باکتریایی و ویروسی توصیه کرده‌اند، اگر چه تا به امروز هیچ نشانگر زیستی واحدی برای چنین تمایزی وجود نداشته است. نشانگرهای زیستی همچنین می‌توانند برای تمایز بین شرایط التهابی عفونی و غیرعفونی مورد استفاده قرار بگیرند (۲۲). پروتئین فاز حاد در پاسخ به عفونت و سایر محرک‌های التهابی افزایش می‌یابد در واقع این فاکتور یک پیش‌بینی کننده افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به سپسیس و یک فنوتیپ بیش التهابی است (۲۳). در حالی که هیچ نشانگر زیستی سپسیس به تنهایی ممکن است کاملاً ایده آل نباشد، کشف و مطالعه نشانگرهای زیستی متعدد حداقل می‌تواند به شناسایی بیماران مبتلا به سپسیس که نیاز به نظارت دقیق‌تر دارند، کمک کند و تشخیص و درمان به موقع را تسهیل بخشد (۲۴).

جدول ۱: APP های رایج و فعالیت آن‌ها در بدن

پروتئین فاز حاد	فعالیت
آدیپونکتین ^{۱۸}	- ضد دیابت - ضد التهاب و ضد آپوپتوز - ضد چاقی - آنتی آتروژنیک - محافظت کننده قلبی و عصبی - هموستاز انرژی و متابولیک
پروتئین C واکنشی ^{۱۹}	- تسهیل کننده فاگوسیتوز - از بین برنده بقایای نکروتیک
پنتراکسین ^{۲۰}	- فعال سازی ماکروفاژهای وابسته به کمپلمان را مهار می‌کند - پاسخ ایمنی ذاتی، التهاب، یکپارچگی عروق، ترمیم بافت و سیستم کمپلمان را تنظیم می‌کند
آمیلوئید A سرم ^{۲۱}	- فعالیت ضد التهابی - کموتاکسی (فعالیت‌های شبه سیتوکینی)
هپتوگلوبین ^{۲۲}	- فعالیت ضد باکتریایی - فعالیت آنتی اکسیدانی - حذف هموگلوبین آزاد - فعالیت تعدیل کننده سیستم ایمنی - غیر فعال کردن اکسید نیتریک
سروپلازمن ^{۲۳}	- فعالیت آنتی اکسیدانی - اکسیداز چندمسی

۱-۱ پروتئین C واکنشی (CRP)
پروتئین C واکنشی (CRP) یک مولکول چند منظوره از سیستم ایمنی ذاتی در انسان است که فاکتور مهم و کلیدی در شناسایی سپسیس اولیه است و همچنین از آن به عنوان یک نشانگر عفونت یاد می‌شود که به طور گسترده از آن جهت تشخیص و بررسی وضعیت بیمار نسبت به سپسیس استفاده می‌شود (۲۵،۲۶). CRP یک پروتئین پنج قسمتی است که توسط کبد در مواجهه با سیتوکین‌های التهابی مانند IL-6 و IL-1 β سنتز می‌شود. این پروتئین سیستم کمپلمان را فعال کرده و منجر به تحریک پلاکت‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال جهت فعال شدن می‌شود. سطح CRP در افراد سالم معمولاً پایین است اما ممکن است در عرض ۱۰ تا ۱۲ ساعت پس از شروع عفونت رو به افزایش رود و در ۴۸ ساعت به اوج خود می‌رسد. در یک مطالعه، گروهی از محققان داده‌های گروهی متشکل از ۲۷۹ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) را برای ارزیابی ۵۳ نشانگر زیستی و توانایی آن‌ها در تمایز بین سپسیس و SIRS غیر سپتیک تجزیه و تحلیل کردند. نتایج نشان داد که هیچ یک از نشانگرهای زیستی یا ترکیبی از نشانگرهای زیستی بهتر از CRP عمل نکردند. مطالعه دیگری نشان داد که سطح CRP بالاتر از ۵۹،۲۵ میلی گرم در لیتر (حساسیت ۷۴،۴٪ و ویژگی ۶۵،۴٪) می‌تواند سپسیس باکتریایی گرم منفی را تشخیص دهد، در حالی که مقادیر پایین‌تر نشان دهنده سپسیس باکتریایی گرم مثبت است. مطالعه دیگری رابطه‌ای بین سپسیس نوزادی و CRP مادر در سه ماهه سوم بارداری را مورد بررسی قرار داد و احتمال وابستگی این اثر به سن حاملگی را نشان داد. CRP در ۲۴ ساعت اول زندگی، یعنی برای تشخیص زود هنگام سپسیس نوزادی، حساسیت غیر قابل قبولی ندارد. همچنین CRP افزایش فیزیولوژیکی غیر

- 17- Procalcitonin
- 18- Adiponectin
- 19- C-reactive protein (CRP)
- 20- Pentraxin3
- 21- Serum amyloid A
- 22- Haptoglobin
- 23- Ceruloplasmin



آمیلوئید A سرم به گردش خون، تحریک می‌شود و می‌تواند سطح بیان عوامل التهابی را افزایش داده و همچنین مهار کند. آمیلوئید A سرم در هنگام بروز عفونت حساس‌تر از پروتئین واکنش C است و پروتئین‌های SAA به سرعت به سیگنال‌های پیش التهابی مانند سیتوکین‌هایی مانند IL-6، IL-1 و TNF α پاسخ می‌دهند. در طول دوره‌های التهابی، سطح پلاسمایی آن‌ها می‌تواند بیش از ۱۰۰۰ برابر افزایش یابد. در انسان، چهار ایزوفرم اصلی (SAA1-4) وجود دارد: SAA1 و SAA2 پروتئین‌های فاز حاد و بیشترین پاسخ را به التهاب دارند. این دو SAA در درجه اول در کبد بیان می‌شوند و SAA3، در حالی که در برخی از گونه‌های حیوانی عملکردی است، در انسان به عنوان یک شبه ژن در نظر گرفته می‌شود (۲۹،۲۸).

۲-۱ آدیپونکتین

آدیپونکتین یک آدیپوسایتوکاین آزاد شده از بافت چربی است که با اثرات ضد التهابی، حساس کننده به انسولین و ضد تصلب شرایین، در پاتوژنز بیماری‌هایی مانند دیابت شیرین، بدخیمی و سپسیس نقش دارد (۴). سه شکل مجزا از این فاکتور با وزن مولکولی متفاوت به سه فرم با وزن مولکولی بالا (HMW)، فرم با وزن مولکولی متوسط (MMW) و فرم با وزن مولکولی پایین (LMW) وجود دارد. الیگومرهای تشکیل شده با وزن مولکولی مختلف، فعالیت‌های زیستی متنوعی را نشان می‌دهند، که آدیپونکتین HMW بالاترین سطح فعالیت بیولوژیکی را دارد. سه نوع گیرنده آدیپونکتین به صورت مجزا وجود دارد، یعنی AdipoR1، AdipoR2 و T-cadherin که توزیع گسترده‌ای در بافت‌ها و اندام‌های مختلف در سراسر بدن انسان دارند. AdipoR1 عمدتاً در بافت عضله اسکلتی فراوان است، در حالی که AdipoR2 در درجه اول در کبد بیان می‌شود. T-cadherin سطح بیان قابل توجهی در سیستم قلبی عروقی دارد، اما سطح بیان نسبتاً کمتری در بافت‌های عضلانی دارد در سپسیس، پاسخ ایمنی متشکل از سیستم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی

اختصاصی در ۳ روز اول زندگی را نشان می‌دهد که احتمالاً به دلیل استرس زایمان و سایر عوامل غیر عفونی پری ناتال و مادری است و سنجش آن به عنوان نشانگر سپسیس در این دوره زمانی ممکن است دقیق نباشد. CRP فراتر از استفاده به عنوان نشانگر تشخیصی در نوزادان می‌باشد و در پایش پاسخ به درمان مفید است و برای هدایت درمان آنتی بیوتیکی در سپسیس نوزادان استفاده می‌شود. بنیتز و همکاران نشان دادند که تداوم سطح CRP طبیعی تحت درمان آنتی بیوتیکی به شدت با عدم وجود عفونت مرتبط است. اندازه گیری‌های سریالی دقیق‌ترین و قابل اعتمادترین روش در تشخیص عفونت باکتریایی نوزاد هستند. رایج‌ترین مقدار آستانه برای CRP در روزهای اول زندگی همچنان ۱۰ میلی گرم در لیتر است. دستورالعمل سازمان‌هایی مانند کمپین بقاء سپسیس^{۲۴} (SSC) بر CRP به عنوان یک نشانگر زیستی حیاتی در تشخیص و مدیریت سپسیس تاکید دارند. این ماده اغلب در محیط‌های پس از جراحی برای نظارت بر بهبودی استفاده می‌شود و سطح آن معمولاً پس از عمل جراحی بالا می‌ماند و سپس به تدریج کاهش می‌یابد. با این حال، دقت تشخیصی آن می‌تواند بسته به شرایط بالینی و جمعیت بیمار به طور قابل توجهی متفاوت باشد. سطح CRP می‌تواند در عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و همچنین سایر بیماری‌های التهابی افزایش یابد، که آن را به یک نشانگر غیر اختصاصی التهاب تبدیل می‌کند. در حالی که سطح CRP ممکن است در برخی موارد در عفونت‌های باکتریایی در مقایسه با عفونت‌های ویروسی بالاتر باشد، اما به اندازه کافی قابل اعتماد نیست که به طور قطعی بین این دو تمایز قائل شود (۲۴،۲۷).

۴-۱ آمیلوئید A سرم (SAA)

خانواده پروتئین‌های آمیلوئید A سرم شامل پروتئین‌های کوچک و تکاملی حفاظت شده فاز حاد هستند که نقش‌های مهمی در التهاب، ایمنی و متابولیسم لیپید دارند. در واقع هنگامی که بدن با پاتوژن آلوده می‌شود، کبد برای تولید



نقش کلیدی ایفا می‌کند. ارلی اینگبورگ دی ولترز و همکارانش یک مطالعه آزمایشی مشاهده‌ای آینده نگر را روی ۲۱ بیمار مبتلا به سپسیس انجام دادند و نسبت آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا به آدیپونکتین کل، تجزیه و تحلیل کردند. داده‌ها نشان داد که هم آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا و هم آدیپونکتین کل در مقایسه با زمان بستری در بیمارانی که از سپسیس بهبود یافته بودند، افزایش یافته بود. در مطالعه بالینی آندریاس هیلنبرند و همکارانش، میانگین سطح آدیپونکتین پلاسما، ۱ روز پس از یک دوره سپسیس کمی کمتر از قبل سپسیس بود. این مطالعات، نشان می‌دهد در فرآیند التهاب به سپسیس، کاهش آدیپونکتین ممکن است باعث التهاب انتقالی و در نتیجه سپسیس شود. افزایش آدیپونکتین ممکن است هموستاز ایمنی را بازیابی کند و به بهبودی بیماران مبتلا به سپسیس کمک کند. بنابراین، آدیپونکتین، به عنوان یک عامل ضد التهابی، ممکن است نقش بالقوه مهمی در روند التهاب شدید تا سپسیس داشته باشد. التهاب شدید ناشی از فعالیت کنترل نشده مکانیسم‌های مؤثر پیش التهابی، از جمله سلول‌های ایمنی فعال شده همراه با اختلال در تنظیم رادیکال‌های آزاد هوازنی یا نیتروژنی و تولید سیتوکین و همچنین فعال شدن سیستم‌های کمپلمان و انعقاد خون است. این فعالیت‌های کنترل نشده می‌توانند باعث آسیب جانبی شده و پاتوژن سپسیس را تشدید کنند. آدیپونکتین می‌تواند با تنظیم سلول‌های ایمنی، اثرات التهابی شدید بدن را کاهش دهد (۳۰).

۳-۱ پنتراکسین-۳ (PTX-3)

پنتراکسین-۳ (PTX-3)، که با نام پنتراتین-۳ سرم انسانی نیز شناخته می‌شود، عضوی از زیر خانواده پنتراکسین با زنجیره بلند در خانواده پنتراکسین است. PTX-3 نوع جدیدی از فاکتور التهابی فاز حاد می‌باشد که توانسته است نقش مهمی در بیماری‌های عفونی ایفا کند. در مطالعات گذشته، مشخص شده است که سطح

PTX-3 در خون بیماران مبتلا به سپسیس به شدت افزایش می‌یابد و ممکن است در تشخیص در مورد شدت وضعیت و ارزیابی پیش آگهی آن‌ها نسبت به نشانگرهای زیستی سنتی برتر باشد. PTX-3 توسط انواع مختلف سلول تولید می‌شود و تفاوت‌هایی در سازماندهی ژنومی، منبع سلولی و ویژگی‌های اتصال نشان می‌دهد. PTX-3 نقش پیچیده و غیر قابل جایگزینی را در درون تنی^{۳۰} ایفا می‌کند و قادر به شناسایی عوامل بیماری‌زای مختلف، تنظیم فعالیت کمپلمان با اتصال به C1q و تقویت شناسایی عوامل بیماری‌زا توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است. PTX-3، به عنوان یک مولکول مؤثر فاز مایع در سیستم ایمنی ذاتی، تولید آن توسط سیتوکین‌ها و اندوتوکسین‌های باکتریایی تحریک می‌شود و همچنین می‌تواند به عوامل بیماری‌زا خاص متصل شود، کمپلمان را فعال کند، تشخیص و پاکسازی سلول را تقویت کند. PTX-3 یک واکنش دهنده فاز حاد است که در شرایط عادی در سطح خون نسبتاً پایین است (کمتر از ۲ نانوگرم در میلی لیتر در انسان). سطح PTX-3 پلاسما انسان با جنسیت و سن افراد ارتباط مستقیم دارد بدین شکل که در مردان به طور قابل توجهی کمتر از زنان است و با افزایش سن به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. در شوک عفونی، سپسیس و سایر حالت‌های التهابی و عفونی، سطح PTX-3 پلاسما به شدت افزایش می‌یابد و در عرض ۶ تا ۸ ساعت به اوج خود می‌رسد و غلظت آن می‌تواند در طول سپسیس تا ۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر افزایش پیدا کند. هنگامی که آسیبی رخ می‌دهد، سطح PTX-3 در خون بسیار بالا می‌رود که طبق مطالعات مربوط به آزاد سازی PTX-3 از پیش تشکیل شده در نوتروفیل‌ها است. تجزیه و تحلیل پروتئومیک آئورت موش‌های آلوده شده با لیپوپلی ساکارید (LPS) نشان داد که PTX-3 پروتئینی است که بیشترین افزایش بیان را دارد. PTX-3 در پاتوژن سپسیس نسبت به نشانگرهای زیستی قبلی تمایل به افزایش سریع‌تری دارد و به همین علت نسبت به نشانگرهای زیستی سنتی



جدول ۳: مقایسه دو نشانگر زیستی مهم از APP

در سپسیس		
	Ptx-3	CRP
رنج نرمال	< 2/0 Ng/ml	0/8mg/dl
منبع	نوتروفیل و سلول‌های مختلف	کبد
مدت افزایش بعد از ابتلا	۲ ساعت	۴-۶ ساعت
زمان رسیدن به اوج افزایش غلظت	۶-۸ ساعت	۳۶-۵۰ ساعت
نارسایی مزمن کبد	افزایش	کاهش جزئی
نارسایی کلیه	افزایش	بی تأثیر

□ سایتوکاین و کموکاین‌ها

سایتوکاین‌ها پروتئین‌های کوچک سیگنال دهنده‌ای هستند که توسط طیف وسیعی از سلول‌ها از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها ترشح شده و با اتصال به گیرنده‌های سطح سلول هدف، بلوک‌هایی از قبیل تمایز، رشد و پاسخ ایمنی را کنترل می‌کنند. آن‌ها همچنین می‌توانند به صورت اتوکراین، پاراکراین یا در سطوح پایین، اندوکراین عمل کنند و نقش کلیدی در پاسخ به عفونت، التهاب بافتی، سرطان و حتی بارداری داشته باشند (۳۲). در سپسیس باکتریایی، سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند $TNF\ \alpha$ ، $IL\ \beta$ و $IL\ 6$ نقش مرکزی دارند.

برتر می‌باشد، که ممکن است به علت تولید سریع آن در محل عفونت یا آسیب بافتی به صورت موضعی باشد و برای تحریک سنتز اندام‌های بدن به مولکول‌های دیگر متکی نمی‌باشد (۳۱).

جدول ۲: APP های مرتبط با عفونت‌های

باکتریایی

عفونت باکتریایی	پروتئین فاز حاد
- آئروموناس هیدروفیلا ^{۲۶} - بروسلای ملی تنسیس ^{۲۷} - کلبسیلا پنمونیه ^{۲۸} - پروتئوس میرابیلیس ^{۲۹}	پروتئین C واکنشی
- استافیلوکوکوس اورئوس ^{۳۰}	هپتوگلوبین
- کلبسیلا پنمونیه - سودوموناس آئروژینوزا ^{۳۱} - عفونت‌های شیگلایی - استافیلوکوکوس اورئوس	پنتراکسین ۳
- مایکوپلازما پنمونیه ^{۳۲} - استافیلوکوکوس اورئوس	آمیلوئید A سرم
- بروسلای آبورتوس ^{۳۳} - مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ^{۳۴} - هلیکوباکتر پیلوری ^{۳۵}	آدیپونکتین
- استافیلوکوکوس اورئوس	سرولوپلاسمین

- 26- Aeromonas hydrophila
- 27- Brucella melitensis
- 28- Klebsiella pneumoniae
- 29- Proteus mirabilis
- 30- Staphylococcus aureus
- 31- Pseudomonas aeruginosa
- 32- Mycoplasma pneumoniae
- 33- Brucella abortus
- 34- Mycobacterium tuberculosis
- 35- Helicobacter pylori

۲-۱ اینترلوکین-۶ (IL-6):

اینترلوکین-۶ (IL-6)، سنتز کبدی پروتئین‌های فاز حاد، مانند پروتئین C واکنشی و فیبرینوژن را تحریک می‌کند. در سپسیس، سطح IL-6 به دلیل افزایش تولید آن توسط انواع سلول‌های ایمنی: مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. این افزایش ناگهانی در مقادیر پلاسمایی IL-6، همراه با ظهور اولیه آن در طول بیماری، نشان دهنده کاربرد آن به عنوان یک نشانگر زیستی برای سپسیس است (۳۳). IL-6 به عنوان یک واسطه التهابی اولیه، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و B را تسهیل می‌کند و سنتز و ترشح پروتئین‌های فاز حاد را تحریک می‌کند و ظرف ۲ ساعت پس از پاسخ التهابی به اوج خود می‌رسد. طی مطالعه‌ای توسط Sundali و همکارانش انجام شد، نتایج نشان داد که مقادیر بالای IL-6 به شدت با پیشرفت AKI و پیامد کشنده ICU مرتبط است در حقیقت، اندازه‌گیری زود هنگام IL-6 سرم، صرف نظر از وضعیت ایمنی بیماران، شدت بیماری را نشان می‌دهد. اندازه‌گیری آن در مراحل اولیه بروز بیماری، به طور بالقوه در بخش اورژانس، ممکن است بستری شدن در ICU را تسهیل کند (۳۴). طی مطالعاتی که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، محدوده طبیعی این سایتوکاین در افراد سالم 0.7 - 2.8 pg/mL در حالی که در افراد با سپسیس وسیع تا بیش از 1600 pg/mL گزارش شده است (۳۵).

۲-۲ کالپروتکتین^{۳۷}

کالپروتکتین پس از فعال شدن سیستم ایمنی از سلول‌ها ترشح می‌شود و افزایش سریع سطح آن در خون می‌تواند ظرف چند ساعت پس از قرار گرفتن در معرض باکتری یا اندوتوکسین اندازه‌گیری شود. مطالعات نشان می‌دهد این فاکتور می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی تشخیصی برای سپسیس باکتریایی عمل کند (۳۶). کالپروتکتین، یک پروتئین متصل شونده به کلسیم که توسط نوتروفیل‌ها

آزاد می‌شود، یک آلامین اولیه کلیدی در پاسخ ایمنی میزبان به عفونت است و یک حلقه بازخورد پیش التهابی ایجاد می‌کند (۲۴). گرچه کالپروتکتین خون پیش از این به عنوان یک نشانگر زیستی در مدفوع برای بیماری التهابی مزمن روده شناخته شده بود، اما در حال حاضر طبق مطالعات مشاهده‌ای، عمدتاً در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، به عنوان یک نشانگر برای عفونت‌های حاد و سپسیس، به ویژه در مراحل اولیه عفونت نوید بخش بوده است (۳۷). پژوهشی که در سال ۲۰۲۴ انجام شد که دو گروه بیماران مبتلا به سپسیس و افراد سالم را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نهایی نشان داد که رنج نرمال کالپروتکتین در افراد سالم 1.3 mg/L است و در افراد مبتلا به سپسیس تا میزان 2.1 mg/L افزایش می‌یابد (۳۶).

۲-۳ جایگاه گروه ۱ با قابلیت تحرک بالا^{۳۸} (HMGB1)

HMGB1 یک پروتئین هسته‌ای غیر هیستونی است که در التهاب نقش مهمی دارد. این پروتئین توسط ماکروفاژهای فعال، ترشح می‌شود و قادر است در طول نکرز سلولی و آپوپتوز آزاد شود. سطوح بالای HMGB1 در مراحل بعدی سپسیس اغلب با پیامدهای نامطلوب، به ویژه در بیمارانی که همزمان شرایط التهابی مزمن دارند، مرتبط است و منجر به میزان مرگ و میر بالاتر می‌شود. HMGB1 به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص سپسیس و ارزیابی پیش‌آگهی، مفید است. علاوه بر این، پتانسیل پیش‌بینی زمان بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه را بیماران مبتلا به سپسیس دارد. اگرچه HMGB1 هنوز در دستورالعمل‌های استاندارد سپسیس گنجانده نشده است، تحقیقات در مورد کاربرد آن به عنوان یک نشانگر زیستی ادامه دارد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که هنگامی که سطح HMGB1 به آستانه بحرانی ۱/۲۰ نانو گرم در میلی لیتر و در غلظت بحرانی ۱۵/۲۷ نانو گرم در میلی لیتر برسد می‌تواند اقامت طولانی مدت بیماران مبتلا به سپسیس را در بخش مراقبت‌های ویژه برای بیش از پنج روز نشان دهد (۲۴).

36- Interlukin-6

37- Calprotectin

38- High-Mobility Group Box 1



سیندکان-۱ یک جزء ساختاری اندوتلیوم است که به عنوان یکی از این نشانگرهای زیستی، شناخته شده است. سطح SDC-1 در گروه شوک سپتیک در مقایسه با گروه سپسیس به طور قابل توجهی بالاتر بود. به طور خاص، سطح SDC-1 در گروه شوک سپتیک $68,10 \pm 138,892$ نانوگرم در میلی لیتر و در گروه سپسیس $102,896 \pm 95,87$ نانوگرم در میلی لیتر بود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که سطح SDC-1 در بیماران مبتلا به سپسیس، از جمله بیماران مبتلا به سپسیس شدید و شوک سپتیک، افزایش یافته است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ انجام شد، شواهد نشان داد که غلظت SDC-1 در گروه ترکیبی با پیامد ضعیف و همچنین در بیماران فوت شده، بیماران مبتلا به شوک سپتیک و بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیه به طور قابل توجهی بالا بود (۴۱،۴۰).

۳-۲ کلودین-۵ (CLDN-5)

خانواده کلودین شامل ۲۴ عضو است که هر کدام چهار دامنه غشایی دارند. در میان خانواده کلودین، کلودین-۵ در تمام اندام‌ها اعم از کلیه، ریه، بافت، کبد و مغز بیان می‌شود و بخش جدایی‌ناپذیری از اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال است. ژن SOX به طور قابل توجهی بر روی افزایش یا کاهش بیان کلودین-۵ تأثیر گذار است. خاموش کردن SOX18 و بیان یک جهش منفی غالب SOX18 به طور قابل توجهی سطح کلودین-۵ را کاهش می‌دهد، در حالی که بیان بیش از حد SOX18 به طور قابل توجهی سطح کلودین-۵ را افزایش می‌دهد (۴۲). در سپسیس، بیان کلودین-۵ که یکی از اجزای کلیدی اتصال‌های محکم در سلول اندوتلیال به ویژه سد خونی-مغزی است، به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. این کاهش منجر به افزایش نفوذ پذیری عروق، نشت مایعات پلاسما و تسهیل عبور سلول‌های التهابی به بافت‌های حساس از جمله مغز می‌شود که در نهایت به آسیب عصبی و اختلال عملکرد مغزی در بیماران مبتلا به سپسیس منجر

۴-۲ پروتئین-۱ جاذب شیمیایی مونوسیت (Mcp-1):^{۳۹}

پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1) یک جذب کننده شیمیایی قوی برای سلول‌های تک هسته‌ای و یک واسطه تنظیمی در سپسیس است. MCP-1، که به عنوان لیگاند کموکاین ۲ (CCL2) (CC-motif) نیز شناخته می‌شود، عضوی از خانواده کموکاین CC است که با گیرنده کموکاین-۲ (CCR2) در سطح سلول تعامل دارد و بیان سایر فاکتورها یا سلول‌های التهابی را افزایش می‌دهد. MCP-1 یک عملکرد تعدیل کننده ایمنی ضروری برای حفظ تعادل بین سیتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی در سپسیس دارد. غلظت‌های بالای MCP-1 در بیماران بزرگسال و کودکان مبتلا به سپسیس و شوک سپتیک گزارش شده است (۳۹،۳۸).

□ سلول‌های اپیتلیال و نشانگر سد خونی مغزی

(Endothelial cells and blood-brain barrier markers)

اولین قدم در آسیب اندوتلیال و سد خونی مغزی، تجزیه و تخریب پروتئین‌ها و به دنبال آن آزاد شدن آن‌ها به جریان خون است. این پروتئین‌ها یا پپتیدها را می‌توان به عنوان نشانگر سلول‌های اندوتلیال و یکپارچگی سد خونی مغزی ارزیابی کرد. این نشانگرها شامل ZO-1، CLDN-5، E-selectin و ... می‌باشند.

۳-۱ سیندکان-۱ (SDC-1):^{۴۱}

SDC-1 یک مولکول چسبندگی سلولی پروتئوگلیکان غشایی و عضو کلیدی خانواده پروتئوگلیکان هیپاران سولفات است. این مولکول نقش‌های محوری در فرآیندهای مختلف پاتوفیزیولوژیکی، از جمله حفظ مورفولوژی سلولی، افزایش ترمیم بافت، تنظیم عملکرد ایمنی و دفاع میزبان ایفا می‌کند. نکته قابل توجه این است که SDC-1 برای تثبیت سد اپیتلیال روده بسیار مهم است و به عنوان یک مکانیسم محافظتی حیاتی عمل می‌کند. در واقع،

39- Monocyte chemoattractant Protein-1

40- Syndecan-1

41- CLAUDIN5



و RNA های حلقوی (circRNAs) را در طول سپسیس نشان داده‌اند (۴۸).

۴-۱ رونوشت RNA 1 غیر کد کننده طولانی مرتبط

با متاستاز آدنوکارسینوم ریه^{۴۴} (lnc-MALAT1) LncRNA ها رونوشت‌هایی با اندازه‌های بزرگ‌تر از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند که در تنظیم واکنش‌های ایمنی و آسیب‌شناسی چندین اختلال مرتبط با ایمنی شرکت می‌کنند (۵۳). رونوشت RNA 1 غیر کد کننده طولانی مرتبط با متاستاز آدنوکارسینوم ریه (lnc-MALAT1) یک RNA غیر کد کننده هسته‌ای بسیار حفاظت شده است که تشریح سیتوکین التهابی را در سیستم ایمنی و التهابی تنظیم می‌کند و با آپوپتوز سلولی تحریک شده توسط لیپولی ساکارید (LPS) مرتبط است که منجر به آسیب التهابی و چندین اختلال عملکرد اندام می‌شود (۵۴). طبق مطالعات قبل به نظر می‌رسد که lncRNA MALAT1 یک ژن پیش التهابی در سپسیس باشد. بیان بیش از حد lncRNA MALAT1 در کارسینوم سلول کلیوی، عملکرد سرطان زایی ایجاد می‌کند و همچنین گزارش شده است که lncRNA MALAT1 می‌تواند التهاب و اختلال عملکرد قلبی ناشی از سپسیس را تنظیم کند اما با این حال، بیان lncRNA MALAT1 و اهمیت آن در سپسیس تا حد زیادی ناشناخته مانده است (۴۹).

۴-۲ RNA غیر کد کننده طولانی مادر بیان کننده

ژن^{۴۳} (LncRNA MEG3) MEGA3 بیشتر بر روی بافت‌ها آسیب پذیر مثل ریه، قلب و کلیه تأثیر گذار است و نقش محافظتی دارد و تغییر بیان آن باعث اثرات شدیدی روی آپوپتوز، التهاب و بقای سلولی دارد. در واقع MEGA3 در بسیاری از بافت‌ها و سلول‌ها بیان می‌شود، اما میزان آن بسته به نوع بافت و شرایط فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی متفاوت است (۵۰، ۵۱). طبق یک مطالعه بالینی بر روی ۸۲ بیمار مبتلا

می‌گردد. مطالعات سیستمیک مسیرهای التهابی مانند TNF α و IL6 را فعال کرده که در نهایت به کاهش بیان کلودین-۵ منجر می‌شود (۴۳).

۳-۳ زونولا-۱^{۴۱} (ZO-1)

پروتئین مسدود کننده زونولا-۱ (ZO-1) عضوی از خانواده گوانوزین مونوفسفات کیناز مرتبط با غشاء است و یک پروتئین داربستی مهم است که پروتئین‌های TJ و اسکلت سلولی اکتین را به هم متصل می‌کند. در عفونت‌های باکتریایی مرتبط با باکتری‌های گرم منفی، تأثیر LPS مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد، بیان ZO-1 به صورت وابسته به غلظت است یعنی، هر چه غلظت LPS بالاتر باشد، بیان ZO-1 کمتر است. بیان ZO-1 تحت غلظت ۱ میکرو گرم در میلی لیتر از LPS به طور معنی داری کاهش یافت (۴۴). پژوهش‌های یک مطالعه نشان می‌دهد، میزان ZO-1 کمتر از ۲/۶ نانوگرم بر میلی لیتر است اما در افراد مبتلا به سپسیس این میزان افزایش پیدا می‌کند. در واقع این نشانگر اگر بالاتر از ۳ نانوگرم بر میلی لیتر گزارش شود می‌تواند علامتی شاخص برای پیش آگهی بد (مرگ در ۳۰ روز) باشد (۴۵).

□ RNA های غیر کد کننده (Non coding RNAs)^{۴۳}:

RNA های غیر کد کننده (ncRNAs) گروهی ناهمگن از رونوشت‌ها هستند که به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. از زمان کشف آن‌ها، ncRNA ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم عملکردهای بیولوژیکی متعدد، در طیف وسیعی از انواع سلول‌ها و بافت‌ها ظاهر شده‌اند و اختلال در تنظیم آن‌ها در ایجاد انواعی از بیماری‌ها نقش داشته است. همچنین این فاکتور پتانسیل تبدیل شدن به نشانگرهای پزشکی جدید با اهداف درمانی برای سپسیس را دارند (۴۶، ۴۷). بیان تغییر یافته چندین RNA غیر کد کننده مانند RNA های غیر کد کننده بلند (lncRNAs)، میکرو RNA ها (miRNAs)

42- Zonula occludens protein-1

43- Non coding RNAs

44- Long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (lnc-MALAT1)

45- Long non-coding RNA Maternally Expressed Gene 3 (LncRNA MEG3)



به سپسیس، سطح پلاسمایی MEG3 به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم بود. مقایسه گروه‌های بالا و پایین سطح پلاسمایی MEG3 این فاکتور نشان داد، افرادی که میزان MEG3 آن‌ها بالا بود نرخ مرگ و میر در آن‌ها ۶۶ درصد و در مقابل گروهی با نرخ پایین میزان مرگ و میر در آن‌ها ۲۴ درصد بود (۵۲).

□ microRNAها در پاتوفیزیولوژی سپسیس

MicroRNA (miRNA) دسته دیگری از RNA های غیر کد کننده می‌باشند که کار اصلی آن‌ها تنظیم بیان ژن پس از ترجمه می‌باشد. در سپسیس، این RNA های کوچک با تغییراتی که بر روی پاسخ سیستم ایمنی اعمال می‌کنند باعث تأثیر بر پاتوفیزیولوژی این بیماری می‌شوند؛ برخی از آن‌ها خاصیت التهابی و برخی دیگر خاصیت غیرالتهابی دارند. از این رو، محققان دریافتند که اندازه گیری miRNAها می‌تواند گام بزرگی در تشخیص سپسیس باشد. miRNA به دلیل عملکردهای مختلفی که دارند می‌توانند به عنوان نشانگر زیستی برای پیش آگهی، تشخیص و حتی پیش بینی شدت بیماری نیز استفاده شوند (۵۳). miRNA-125 (miR-125)، یک نشانگر زیستی است که می‌تواند شاخص مناسبی برای شناسایی سپسیس باشد. miRNA-125 خود دارای ۲ ایزوفرم miRNA-125a و miRNA-125b است که هر یک نقش خاصی را در سپسیس ایفا می‌کنند. در سپسیس میزان هر دو فرم از این RNAهای کوچک در پلاسمای افراد افزایش می‌یابد که می‌توان با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی (qPCR) آن را اندازه گیری کرد. در مطالعه‌ای که توسط ژانو در سال ۲۰۲۰ صورت گرفته، miR-125b یک فاکتور مناسب برای پیش بینی ریسک ابتلا به سپسیس شناسایی شده است و با ریسک مرگ و میر ۲۸ روزه ارتباط مستقیم دارد ولی هر دو ایزوفرم فعالیت مناسبی برای شناسایی شدت بیماری نشان داده‌اند. در یک مقاله مروری در سال ۲۰۲۲ که توسط باریچلو و همکارانش انجام شد، میزان افزایش این دو مارکر

گزارش شده است (۵۴). اما مطالعاتی هستند که معتقدند بیان این miRNAها در زمان سپسیس کاهش پیدا می‌کند که به دلیل کافی نبودن اطلاعات بر روی miRNAها، این مورد نیازمند تلاش بیشتر محققان در این زمینه می‌باشد (۵۵). miR-146a با تأثیر بر Toll like receptors (TLRs) باعث سرکوب NF- κ B می‌شود در نتیجه تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF- α و IL-6 کاهش پیدا می‌کند. البته این نکته لازم به ذکر است که بیان این miRNA بسته به بافت و مرحله سپسیس متفاوت است (۵۳). از miRNAها حتی می‌توان در تشخیص از کار افتادن ارگان به دلیل سپسیس هم پی برد. برای مثال با شناسایی miR-143، miR-155 و miR-21-3p شناسایی اختلال عملکرد میکاردی ناشی از سپسیس^{۴۷} (SIMD) ممکن شده است.

زیرا miR-155 با اثر بر مسیر NO/cGMP جلوی آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها را می‌گیرد. miR-21-3p برای کنترل عملکرد قلب SORBS2^{۴۸} را تنظیم می‌کند. از سوی دیگر افزایش miR-155 با تأثیر بر Nrf-2^{۴۹} باعث آسیب کبدی می‌شود و مهار آن باعث بهبودی آسیب‌ها می‌شود (۵۶). miR181-5p با تأثیر بر جایگاه گروه ۱ با قابلیت تحرک بالا^{۵۰} (HMGB1) که یک پروتئین هسته‌ای مرتبط با ژن‌های التهابی است، اثر ضد التهابی خود را اعمال می‌کند. این miRNA در کنار miR-574-5p قادر به کاهش آسیب کلیوی حاد باشد. با اندازه گیری این دو عامل می‌توان به وضعیت کلیه افراد مبتلا به سپسیس پی برد (۵۴). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ که بر روی نقش miRNAها در سپسیس نوزادان کار کرده است یافته‌ها به این صورت بوده که در سپسیس نوزادان miR-1 و miR-124 افزایش پیدا می‌کند ولی کاهش قابل توجهی در میزان miR-34a رخ می‌دهد. در این مطالعه نشان داده شده miR-34a با اختصاصیت ۹۷٪ برای شناسایی سپسیس نوزادی مؤثر است و دو عامل دیگر در پیش آگهی و تخمین مرگ و میر کاربرد دارند (۵۷).

- 46- Quantitative polymerase chain reaction
- 47- Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD)
- 48- Sorbin and SH3 domain containing 2
- 49- Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
- 50- High-Mobility Group Box 1



تشخیص

نشانهگر زیستی	منبع تولید	روش‌های آزمایش	رفرنس
CRP	کبد	ITA ELISA hs-CRP Nephelometry	(۲۴)
IL- 6	سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی	CLEIA ELISA EIA ECLIA	(۲۴)
HMGB1	سلول‌های ایمنی (ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها)	Westernblot ELISA IHC qRT-PCR	(۲۴)
CD64	سلول‌های ایمنی (به ویژه نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها/ماکروفاژها)	Flow cytometry FIA	(۲۴)
stREM	سلول‌های میلیویدی	ELISA Westernblot Multiplex immunoassay	(۲۴)
MicroRNA	بافت‌های مختلف، به ویژه عضلات اسکلتی، بافت‌های ریه و سلول‌های سرطانی مختلف	qRT-PCR , NGS, Northernblotting	(۲۴)
سیندکان-۱	سلول‌های پلاسمای خون، سلول‌های اندوتلیال	ELISA Colorimetric	(۵۸)
کلودین-۵	سلول‌های اندوتلیال رگ‌های خونی مانند: سد خونی- مغزی، سد خونی- شبکیه	Western blot IHC ELISA	(۵۹)
زونولا آکلودنس-۱	سلول‌های اپیتلیال روده کوچک	کیت‌های تجاری سازی الایزا	(۵۹)
سرم A آمیلوئیدی	کبد	ELISA NeoSep- SAA	(۶۰)
کالپروتکتین	نوتروفیل، مونوسیت، ماکروفاژ	Turbidimetric assay ELISA	(۶۱)
RNAهای غیر کدکننده	سلول‌های اپیتلیال، سلول‌های ایمنی، سلول‌های عصبی و سلول‌های بنیادی	توالی سنجی qPCR نانواری	(۶۲)
پنتراکسین-۳	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژ، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست	Lateral flow ELISA	(۳۱)
LncRNA MEG3	سلول‌های عصبی (نورون‌ها)، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های کبدی و پانکراسی، سلول‌های بنیادی و مزانشیمی	qPCR	(۶۴، ۶۳)
lnc-MALAT1	سلول‌های ریه، سلول‌های عصبی	qRT-PCR	(۶۵)
آدیپونکتین	سلول‌های چربی	Turbidimetric assay ELISA	(۶۶)



References:

- 1- 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;315(8):801-10.
- 2- 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*. 2021;47(11):1181-247.
- 3- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
- 4- Duncan CF, Youngstein T, Kirrane MD, Lonsdale DO. Diagnostic Challenges in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23(12):22.
- 5- Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
- 6- Kanungo R, Hippargi SB. CD64 Expression on Neutrophils (nCD64) as a Biomarker in Adult Patients With Sepsis: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(10):e71912.
- 7- Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil CD64 a Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Adult Critically Ill Patients: A Brief Review. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(12):1242-50.
- 8- Pham HM, Nguyen DLM, Duong MC, Phan XT, Tran LT, Trang DHT, et al. Neutrophil CD64-a prognostic marker of sepsis in intensive care unit: a prospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1251221.
- 9- Verma P, Singh A, Kushwaha R, Yadav G, Verma SP, Singh US, et al. Early and Effective Diagnosis of Sepsis Using Flow Cytometry. *J Lab Physicians*. 2023;15(2):230-6.
- 10- Ye Z, Zou H, Liu S, Mei C, Chang X, Hu Z, et al. Diagnostic performance of neutrophil CD64 index in patients with sepsis in the intensive care unit. *J Int Med Res*. 2019;47(9):4304-11.
- 11- Zhou Y, Ren D, Chen Y, Wen S, Zhang Y, Song F, et al. Presepsin, procalcitonin, interleukin-6, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacterial DNAemia among patients with sepsis. *J Thorac Dis*. 2025;17(2):991-1001.
- 12- Lin MF, Sun B, Liu ZY, Tang P, Zhang LJ, Wang YY. Evaluation of the clinical diagnostic value of traditional inflammatory markers and novel biomarkers in intracellular bacterial bloodstream infections. *Cytokine*. 2020;136:155238.
- 13- Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:649-56.
- 14- Uzun N, Keskin A, Aci R, Bilgin M, Akgun S. Presepsin is a biomarker that can predict mortality in sepsis patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2025;71(2):e20241262.
- 15- Siskind S, Brenner M, Wang P. TREM-1 Modulation Strategies for Sepsis. *Front Immunol*. 2022;13:907387.
- 16- Kung CT, Su CM, Hsiao SY, Chen FC, Lai YR, Huang CC, et al. The Prognostic Value of Serum Soluble TREM-1 on Outcome in Adult Patients with Sepsis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11).
- 17- Gibot S, Jolly L, Lemarié J, Carrasco K, Derive M, Boufêzzer A. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Inhibitor Targeted to Endothelium Decreases Cell Activation. *Front Immunol*. 2019;10:2314.
- 18- Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(6):489-511.
- 19- Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):569-81.
- 20- Jin Y, Guo S, Xiao Y, Yin C. Assessment of the diagnostic significance of pentraxin-3 in conjunction with procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) for neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):401.
- 21- Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S5-S15.
- 22- Ali AA, Darwish WS. Acute phase proteins patterns as biomarkers in bacterial infection: Recent insights. *Open Vet J*. 2024;14(10):2539-50.
- 23- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Critical Care*. 2022;26(1).
- 24- He RR, Yue GL, Dong ML, Wang JQ, Cheng C. Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications—A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16).
- 25- Demir H. The Effect of Serum Adiponectin and Cortisol Levels on Prognosis in the Patients with Sepsis and Septic Shock. *Eurasian Journal of Medical Investigation*. 2021.
- 26- Ngwa DN, Agrawal A. Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Front Immunol*. 2019;10:166.
- 27- Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288.
- 28- Mohanty T, Milicevic K, Gothert H, Tillmann A, Padra M, Papareddy P, et al. Balancing inflammation: the specific roles of serum amyloid A proteins in sterile and infectious diseases. *Front Immunol*. 2025;16:1544085.
- 29- Su M, Zhang L. Research status of serum amyloid A in infection: a bibliometric analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2022;11(6):2007-16.
- 30- Zhang L, Lin Y, Zhang Z, Chen Y, Zhong J. Immune regulation and organ damage link adiponectin to sepsis. *Front Immunol*. 2024;15:1444884.
- 31- Zhang Y, Li X, Zhang X, Wang T, Zhang X. Progress in the study of pentraxin-3 (PTX-3) as a biomarker for sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1398024.
- 32- Bouguen G, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet L. Recent advances in cytokines: therapeutic implications for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):547-56.
- 33- Varga N-I, Bagiu IC, Vulcanescu DD, Lazareanu V, Turaiche M, Rosca O, et al. IL-6 Baseline Values and Dynamic Changes in Predicting Sepsis Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2025;15(3):407.
- 34- Šundalić S, Košuta I, Baršić Lapić I, Rako I, Rogić D, Radonić R, et al. Interleukin-6 and Leukocyte Cell Population Data in Newly Diagnosed Sepsis—A Prospective Study. *Medicina*. 2025;61(3):468.
- 35- Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Roqué IFM, Montero Oleas NG, Nuvials X, Zamora J. Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):Cd011811.
- 36- Lengquist M, Sundén-Cullberg V, Hyllner S, Koozi H, Larsson A, Mellhammar L, et al. Calprotectin as a sepsis diagnostic marker in critical care: a retrospective observational study.



Scientific Reports. 2025;15(1):15529.

- 37- Diehl-Wiesenecker E, Galtung N, Dickescheid J, Pprie M, Somasundaram R, Kappert K, et al. Blood calprotectin as a biomarker for infection and sepsis – the prospective CASCADE trial. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):496.
- 38- Hassuna NA, Elgezawy E, Mousa SO, AbdelAziz RA, Ibrahim RA, Wahed WYA, et al. Diagnostic value of monocyte chemoattractant Protein-1, soluble mannose receptor, Presepsin, and Procalcitonin in critically ill children admitted with suspected sepsis. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):458.
- 39- Chen Z, Li C, Yu J. Monocyte chemoattractant protein-1 as a potential marker for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1217784.
- 40- Sun T, Wang Y, Wu X, Cai Y, Zhai T, Zhan Q. Prognostic Value of Syndecan-1 in the Prediction of Sepsis-Related Complications and Mortality: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:870065.
- 41- Hu L, Wang J, Zhang Y, Wang J, Wei B. Predictive Value of SYN-1 Levels for Mortality in Sepsis Patients in the Emergency Department. *J Inflamm Res*. 2024;17:9837-46.
- 42- Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2019;16(1).
- 43- Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Petronilho F, Dal-Pizzol F. The blood-brain barrier dysfunction in sepsis. *Tissue Barriers*. 2021;9(1):1840912.
- 44- Zou P, Yang F, Ding Y, Zhang D, Liu Y, Zhang J, et al. Lipopolysaccharide downregulates the expression of ZO-1 protein through the Akt pathway. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1):774.
- 45- Ram AK, Pottakat B, Vairappan B. Increased systemic zonula occludens 1 associated with inflammation and independent biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *Bmc Cancer*. 2018;18:1-10.
- 46- Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. *Nature Reviews Genetics*. 2024;25(3):211-32.
- 47- Wang C, Liang G, Shen J, Kong H, Wu D, Huang J, et al. Long Non-Coding RNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Sepsis. *Front Immunol*. 2021;12:722004.
- 48- Ghafouri-Fard S, Khoshbakhth T, Hussien BM, Taheri M, Arefian N. Regulatory Role of Non-Coding RNAs on Immune Responses During Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2021; Volume 12 - 2021.
- 49- Liu W, Geng F, Yu L. Long non-coding RNA MALAT1/microRNA 125a axis presents excellent value in discriminating sepsis patients and exhibits positive association with general disease severity, organ injury, inflammation level, and mortality in sepsis patients. *J Clin Lab Anal* :(6) 34;2020. e23222.
- 50- Gao H, Zhang X, Tang F, Chen L, Tian Z, Xiao D, et al. Knockdown of lncRNA MEG3 protects against sepsis-induced acute lung injury in mice through miR-93-5p-dependent inhibition of NF- κ B signaling pathway. *Pathol Res Pract*. 2022;239:154142.
- 51- Xing Y, Zheng X, Fu Y, Qi J, Li M, Ma M, et al. Long Noncoding RNA-Maternally Expressed Gene 3 Contributes to Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Mol Ther*. 2019;27(12):2166-81.
- 52- Chen K, Shi X, Jin Y, Wang F, Shen Q, Xu W. High lncRNA MEG3 expression is associated with high mortality rates in patients with sepsis and increased lipopolysaccharide-induced renal epithelial cell and cardiomyocyte apoptosis. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3943-7.
- 53- Valsamaki A, Vazgiourakis V, Mantzaris K, Stamatou R, Makris D. MicroRNAs in Sepsis. *Biomedicines*. 2024;12 (9).
- 54- Zhao D, Li S, Cui J, Wang L, Ma X, Li Y. Plasma miR-125a and miR-125b in sepsis: Correlation with disease risk, inflammation, severity, and prognosis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(2):e23036.
- 55- Shen X, Zhang J, Huang Y, Tong J, Zhang L, Zhang Z, et al. Accuracy of circulating microRNAs in diagnosis of sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):84.
- 56- Liu Z, Li F, Li N, Chen Y, Chen Z. MicroRNAs as regulators of cardiac dysfunction in sepsis: pathogenesis and diagnostic potential. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1517323.
- 57- El-Khazragy N, Mohamed NM, Mostafa MF, Elnakib M, Hemida EHA, Salah A, et al. miRNAs: novel noninvasive biomarkers as diagnostic and prognostic tools in neonatal sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023;107(3):116053.
- 58- Zhou G, Liu J, Zhang H, Wang X, Liu D. Elevated endothelial dysfunction-related biomarker levels indicate the severity and predict sepsis incidence. *Scientific Reports*. 2022;12(1):21935.
- 59- Fan M, Deng F, Tang R, Cai Y, Zhang X, Li H, et al. Serum zonula occludens-1 and claudin-5 levels in patients with insomnia disorder: a pilot study. *Nature and Science of Sleep*. 2023;873-84.
- 60- Stute M, Kreysing M, Zorn M, Michl P, Gauss A. Serum Amyloid A as a Potential Biomarker in Inflammatory Bowel Diseases, Especially in Patients with Low C-Reactive Protein. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2).
- 61- Ondříš J, Hušťák R, Ďurina J, Malicherová Jurková E, Bošák V. Serum Biomarkers in Diagnosis and Clinical Management of Inflammatory Bowel Disease: Anything New on the Horizon? *Folia Biol (Praha)*. 2024;70(5-6):248-61.
- 62- Liu D, Xie Y, Tu L, Wen X, Lv Q, Liu B, et al. A guideline on biomarkers in the diagnosis and evaluation in axial spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2024;15:1394148.
- 63- Assal RA, Rashwan HH, Zakaria ZI, Sweillam JH, Fouda YM, Abdelhamid AM, et al. Deciphering the mysteries of MEG3 LncRNA and its implications in genitourinary cancers. *Front Oncol*. 2025;15:1519103.
- 64- Almalki AA, Gharib AF, Al-Shehri SS, Alghamdi A, Alrehaili AA, Banjar HJ, et al. Exploring the potential of LNCRNA-MEG-3 as a diagnostic and prognostic marker in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2024;45(5).
- 65- Goyal B, Yadav SRM, Awasthee N, Gupta S, Kunnumakkara AB, Gupta SC. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(2):188502.
- 66- Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control. *Dis Markers*. 2018;2018:518794.

