

DIAGNOSTIČNA IN PROGNOŠTIČNA VREDNOST AKTIVACIJSKEGA MARKERJA CD64 NA NEVTROFILCIH PRI ODRASLIH BOLNIKI S SEPSO

Anja Žargaj

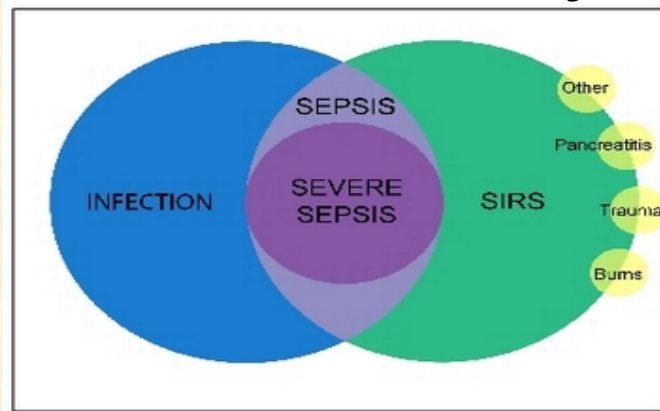
prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

dr. Matija Rijavec, univ. dipl. mikr.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Sepsa

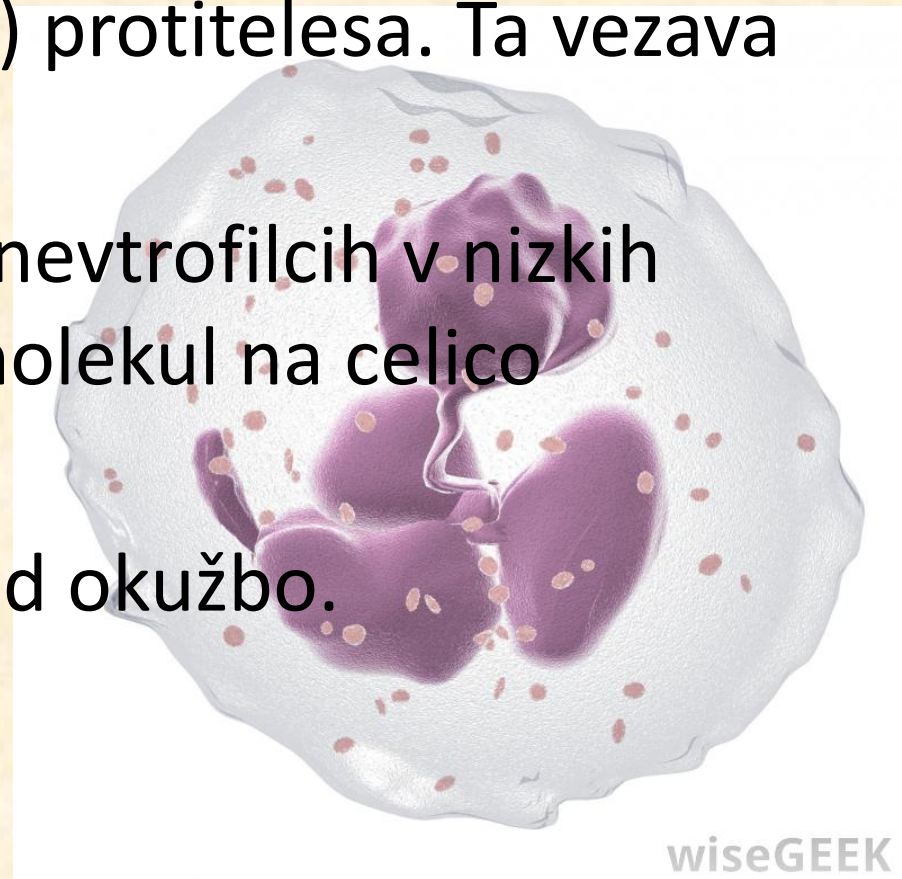
- Različni klinični simptomi in znaki - znaki okužbe in znaki sistemskega vnetnega odziva
- Velika smrtnost
- Visoki stroški zdravljenja

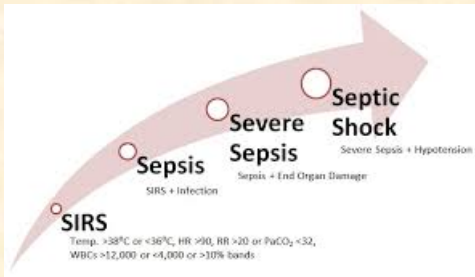


- Potrebna je čimprejšnja prepoznavna in zdravljenje.

CD64 na nevtrofilcih

- CD64 je molekula na navtrofilcih, ki veže Fc podenoto IgG (verige γ) protitelesa. Ta vezava olajša fagocitozo.
- Konstantno izražen na nevtrofilcih v nizkih vrednostih, do 1.000 molekul na celico nevtrofilca.
- Izražanje se poveča med okužbo.





Namen raziskave



1. Želeli smo analizirati indeks CD64 na nevtrofilcih kot diagnostični marker in ga primerjati z drugimi biomarkerji: serumsko koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) in prokalcitonina (PCT), koncentracijo nevtrofilcev ter koncentracijo paličastih nevtrofilcev v krvi.
2. Želeli smo preveriti, ali imajo ti markerji pri sepsi diagnostično vrednost ter prognostično vrednost.

BOLNIKI



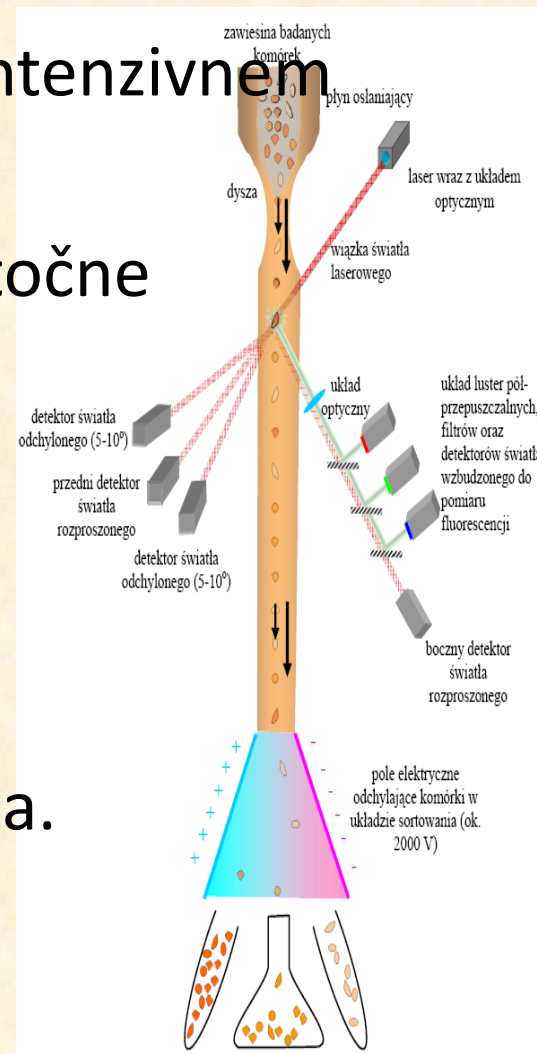
Bolniki (odrasli) na intenzivnem oddelku:

- sepsa - diagnoza sepse je bila potrjena s pozitivnimi mikrobiološkimi preiskavami kužnin (krvi, urina ali aspirata sapnika) in je bolezen kot sepso opredelil zdravnik, (18)
 - okužba brez sepse - mikrobiološke preiskave krvi (hemokultura) so bile negativne in zdravnik ni postavil diagnoze sepse, (28)
 - akutna bolezen brez okužbe, (15)
- Zdravi (10)

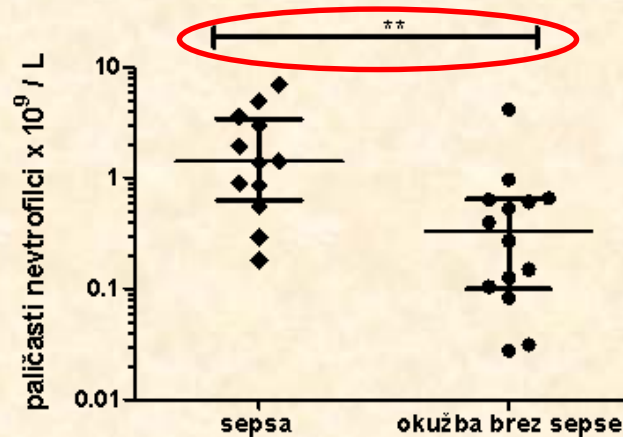
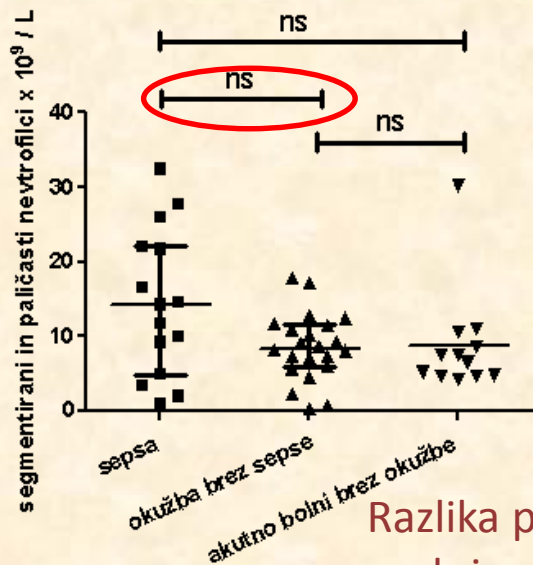
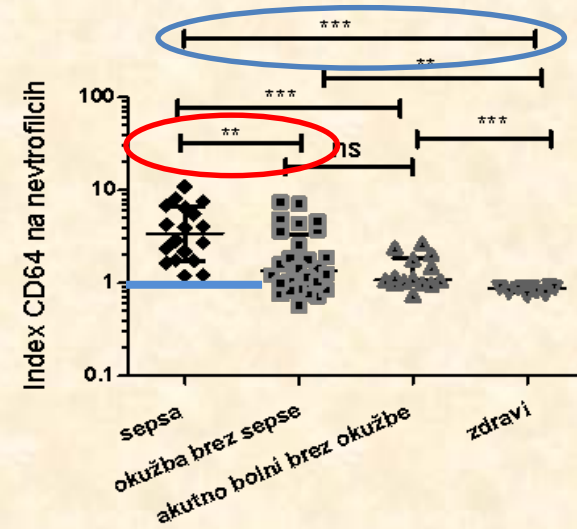
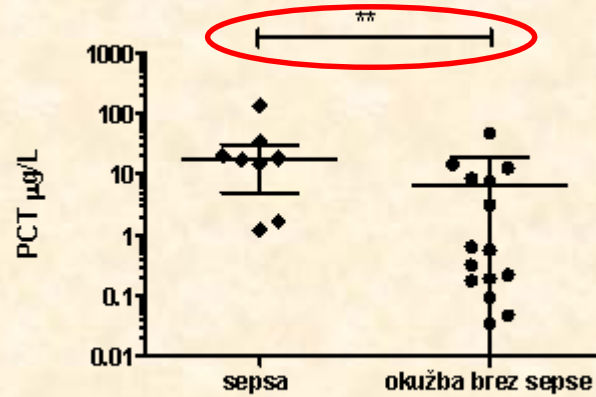
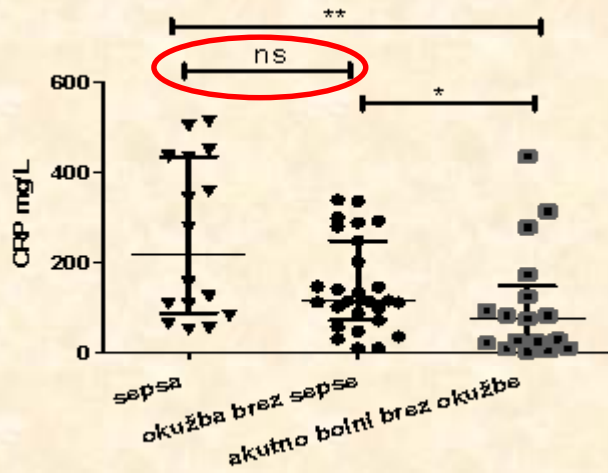


Metode - Izražanje površinskih molekul CD64 na nevtrofilcih

- Odvzem krvi prvi dan obravnave na intenzivnem oddelku
- Metoda kvantitativne večbarvne pretočne citometrije s pretočnim citometrom FACSCalibur s setom Leuko64
- Merjenju povprečne PE svetilnosti
- CD64 na nevtrofilcih, izražena kot indeks glede na svetilnost PE kalibratorja.



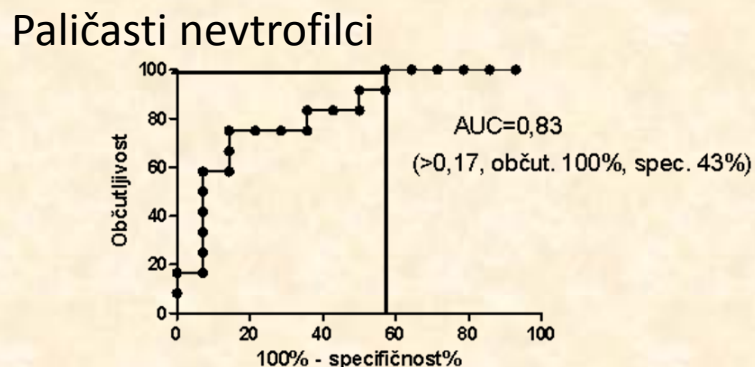
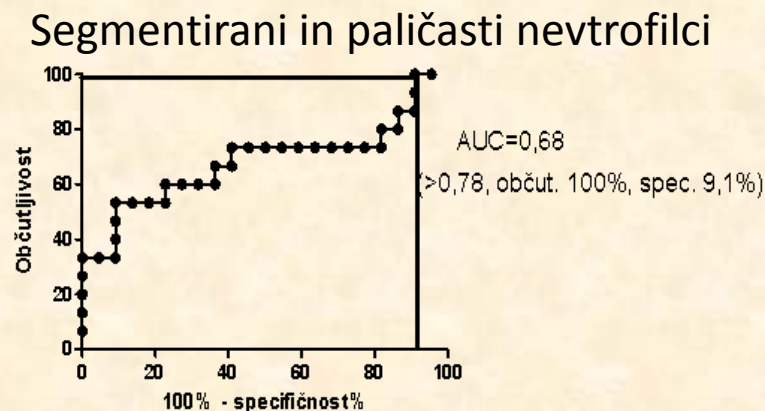
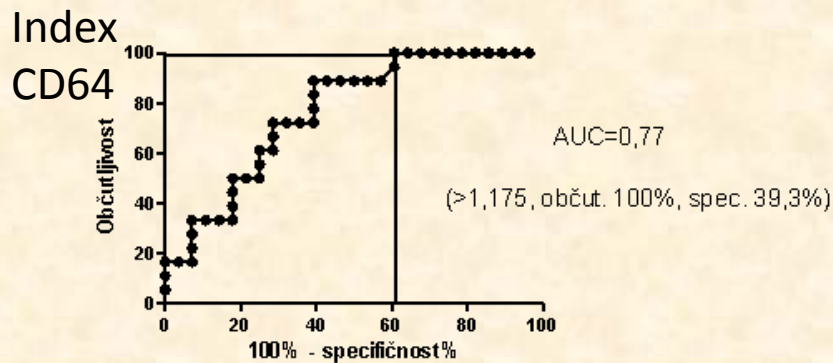
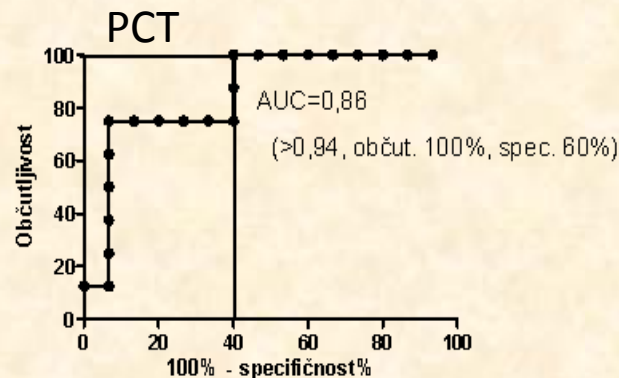
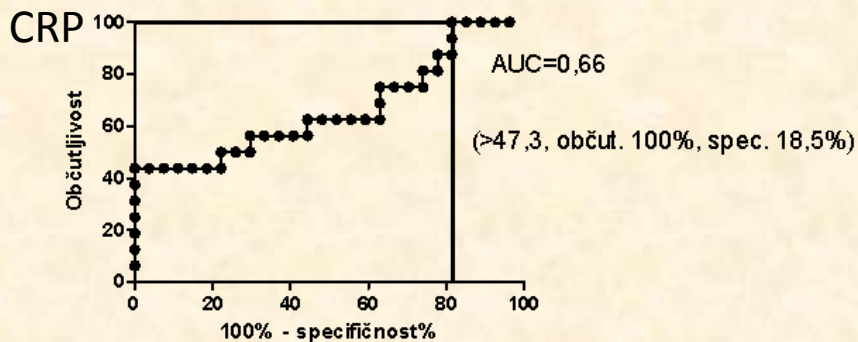
REZULTATI I: Koncentracije biomarkerjev pri bolnikih s sepsa v primerjavi z drugimi bolniki



- Index CD 64 zelo dobro loči med bolniki s sepsa in zdravimi kontrolami, kar pa nima kliničnega pomena
- Vrednost pod 1,2 izključi diagnozo sepse

Razlika pri večini biomarkerjev sicer statistično pomembna, vendar veliko prekrivanje. Zato ima posamezen biomarker majhno diagnostično vrednost.

REZULTATI II: Diagnostična vrednost biomarkerjev pri bolnikih s sepo v primerjavi z bolniki z okužbo brez sepse



Test ima veliko zanesljivost, če je AUC > 0,90 in majhno zanesljivost, če je AUC med 0,50 in 0,70.

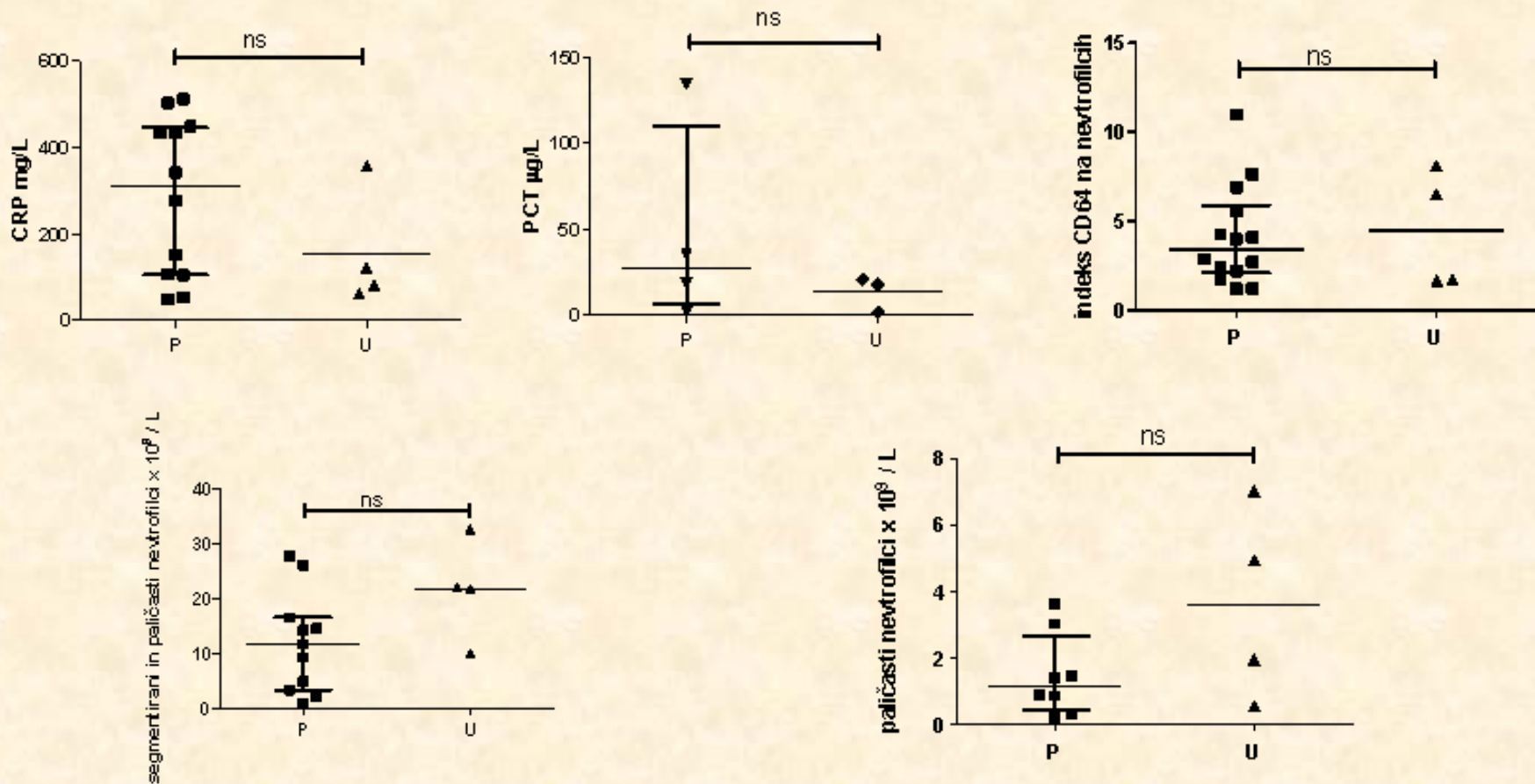
REZULTATI III: Biomarkerji nad diskriminativno vrednostjo pri bolnikih s sepsa

Bolnik	CRP >340 mg/L	Koncentracija segmentiranih paličastih nevtrofilcev >19,8 x 10 ⁹ /L	Indeks CD64 na nevtrofilcih >7,5	Koncentracija paličastih nevtrofilcev >0,29 x 10 ⁹ /L	PCT >91,5 µg/L
1	*	*	*		nd
2	*	*			
3	*				*
4	*				nd
5	*				
6	*				
7	*		*		
8		*	*	*	
9		*		*	nd
10		*			nd
11	nd	nd		nd	nd
12	nd	nd		nd	nd
13		nd		nd	nd
14				nd	nd
15				nd	nd
16					nd
17				nd	
18					

Kombinacija biomarkerjev ima boljše napovedno vrednost, kot posamezen biomarker.

Legenda: * - biomarker je nad diskriminativno vrednostjo;
 nd - ni izmerjeno; prazno polje - biomarker ni nad diskriminativno vrednostjo

REZULTATI IV: Prognostična vrednost markerjev pri bolnikih s sepsa



Noben biomarker ni napovedal izida seapse.

Rezultati V

- Indeks CD64 na nevtrofilcih je bil višji tudi pri septičnih bolnikih v primerjavi z bolniki z okužbo brez sepse in akutno bolnimi brez okužbe. Vendar je bila diskriminativna vrednost indeksa CD64 pri naših bolnikih majhna.

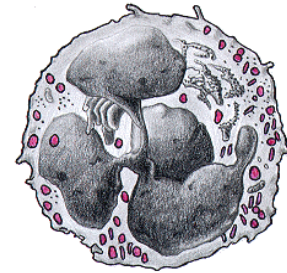


Fig. 8 - Neutrophil

- PCT (AUC 0,86) je bil boljši marker v diagnostiki pri bolnikih s sepso v primerjavi z bolniki z okužbo brez sepse od CRP (AUC 0,66), indeksa CD64 (AUC 0,77) in koncentracije nevtrofilcev (AUC 0,68); primerljiv z diagnostično vrednostjo koncentracije paličastih nevtrofilcev (AUC 0,83).

Razprava

- Indeks CD64 uspešen v diagnostiki sepse pri otrocih (Ng, Grošelj Grenc, Lam ...)
- Pri odraslih uspešen predvsem pri razlikovanju septičnih bolnikov od zdravih, poškodovancev po operacijah, bolnikov brez okužbe (Davis, Livaditi, Hsu, Gerrits, Icardi ...)



Naša raziskava:

- Indeks CD64 na nevtrofilcih bistveno večji pri vseh skupinah v primerjavi z zdravimi kontrolami.
- Indeks CD64 na nevtrofilcih višji pri septičnih bolnikih v primerjavi z bolniki z okužbo brez sepse in akutno bolnimi brez okužbe.
- Majhna diskriminativna vrednost.

Zaključki

- Indeks CD64 je manj diskriminativen za ločevanje med sepsa in okužbo brez sepse pri bolnikih v enoti intenzivne medicine od PCT in koncentracije paličastih nevtrofilcev.
- Indeks CD64 dober v negativni napovedni vrednosti; noben bolnik s sepsa ni imel indeksa nižjega od 1,2.
 - Kombinacija biomarkerjev je veliko bolje razmejila sepsa od ostalih diagnoza, kakor le en biomarker.
- PCT in koncentracija paličastih nevtrofilcev v krvi imata večjo diagnostično vrednost za sepsa kot index CD 64, zlasti v kombinaciji drug z drugim