

Intenzivno lečenje, trauma i transfuzija, (Treći kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji, Kopaonik, 09-11. 03. 2013.)

EVALUACIJA I INTERPRETACIJA RAZLIČITIH BIOMARKERA KOD KRITIČNO OBOLELIH PACIJENATA

Radmilo Janković¹, Nenad Savić², Dušan Sokolović³, Ivana Budić⁴, Vera Sabljak⁵, Dejan Marković^{5,6}

¹ Centar za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinika za vaskularnu hirurgiju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

² Centar za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinika za opštu hirurgiju, Klinički centar Niš

³ Institut za biohemiju medicinskog fakulteta u Nišu, Univerzitet u Nišu

⁴ Centar za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinika za dečiju hirurgiju i ortopediju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

⁵ Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Srbije

⁶ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EVALUATION AND INTERPRETATION OF DIFFERENT BIOMARKERS AT CRITICALLY ILL PATIENTS

Radmilo Janković¹, Nenad Savić², Dušan Sokolović³, Ivana Budić⁴, Vera Sabljak⁵, Dejan Marković^{5,6}

¹ Center for Anesthesiology and Critical Care, Department of Vascular Surgery, Clinical Center Nis, School of Medicine, University of Nis

² Center for Anesthesiology and Critical Care, Department of General Surgery, Clinical Center Nis

³ Institute of Biochemistry, School of Medicine, University of Nis Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia

⁴ Center for Anesthesiology and Intensive Care, Department of Pediatric Surgery, Clinical Center Nis, School of Medicine, University of Nis

⁵ Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia

⁶ School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. Upotreba biomarkera omogućava novi pristup u tretmanu kritično obolelih pacijenata. Tokom poslednje decenije uloženo je mnogo napora u identifikaciju i kliničku primenu idealnih biomarkera. Zaista, danas su različiti biomarkeri moćno dijagnostičko i prognostičko sredstvo za tretman sepsa ili poremećaja funkcije određenih organa kao: akutni koronarni sindrom, srčana slabost, akutni respiratorni distres sindrom, akutna bubrežna slabost ili moždani udar. Ipak, za razumnu i sigurnu primenu biomarkera u kliničkoj praksi moraju da budu prepoznate kako snaga tako i slabosti svakog od njih. Od istraživačke metode, genomika se danas pretvorila u klinički primenljivu, donoseći novu eru u dijagnostikovanju različitih stanja kritično obolelih. Još uvek je otvoreno pitanje kako učiniti ove tehnologije komercijalno dostupnim i razumljivim kliničarima koji bi ih koristili.

Ključne reči: biomarkeri, sepsa, disfunkcija organa, genomika, savremene tehnologije

Summary. The use of biomarkers provides a novel approach in management of critically ill patients. During last decade much effort has been invested in the identification and clinical implementation of ideal biomarkers. Truly, today, different biomarkers represent a powerful diagnostic and prognostic tool in management of sepsis or targeted organ dysfunction including: acute coronary state, cardiac failure, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury or brain injury. Nevertheless, both strengths and weaknesses of biomarkers must be recognized for rational and safe use in clinical settings. Nowadays, genomics have moved from research tools to clinical applications bringing a new era in diagnostics of various states of critical illness. Questions still remain about how to make these technologies commercially available and interpretable by the many clinicians who might use them.

Key words: biomarkers, sepsis, organ insufficiency, genomics, modern technologies

Uvod

Biomarker (biološki marker) je supstanca koja se koristi kao pokazatelj biološkog stanja. On može biti objektivno meren i procenjivan kao pokazatelj normalnih bioloških procesa, patoloških procesa ili (farmakoloških) odgovora na datu terapiju. U biomarkere spadaju: različiti tipovi molekula kao normalni metaboliti, proteini ili geni, fiziološki parametri (npr. krvni pritisak, srčana frekvencija) i podaci dobijeni korišćenjem „imidžing tehnika“, kao što su magnetna rezonanca, pozitronska emisiona tomografija i spiralna kompjuterizovana tomografija.

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (1993), biomarker je svaki parametar (hemijski, fizički ili biološki) koji se može koristiti za merenje interakcije bioloških sistema i agenasa iz okoline. Nacionalni institut zdravlja (2002) definiše biomarkere kao molekularne pokazatelje sa specifičnim biološkim i biohemijskim karakteristikama, koji mogu da se koriste za procenu progresije bolesti ili efekata lečenja. Biomarkeri se smatraju osnovom „Medicine zasnovane na dokazima“ zato što čine lečenje efikasnijim i to tako što pomažu u procesu donošenja odluka omogućavajući najbolji klinički ishod za svakog pacijenta.

Iako klinički pokazatelji značajno doprinose ranom prepoznavanju različitih stanja, njihove mogućnosti su ipak ograničene. Primena biomarkera omogućava novi pristup i ulaže se mnogo napora u istraživanje i prepoznavanje idealnih biomarkera koji bi pomogli u dijagnostikovanju i lečenju mnogih oboljenja. Dinamika nivoa biomarkera ima prognostički značaj pošto konstantno uvećane ili rastuće vrednosti mogu da budu udružene sa neželjenim ishodom. Naprotiv, opadajuće vrednosti biomarkera nekad ukazuju na oporavak pacijenta. Ipak, za razumnu i sigurnu primenu u kliničkim situacijama i pouzdanost i slabosti biomarkera moraju da budu prepoznate.

Kakav je idealni biomarker?

Idealni biomarker bi trebalo da: a) sa velikom preciznošću omogući razgraničenje između bolesne i zdrave osobe, b) je prisutan u ranoj fazi bolesti (kako bi omogućio efikasne terapijske mere), v) je prisutan u dovoljno velikoj meri u lako dostupnim tkivnim tečnostima i g) omogućava razvoj testova koji će na kraju dovesti do smanjenja mortaliteta.

Teško je pronaći idealni biomarker. Problem je u tome što je moguće uraditi preko 1000 različitih testova iz 35 vrsta uzoraka tkivnih tečnosti i drugog biološkog materijala u okviru biohemijske dijagnostike, ali samo mali broj njih ima zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost. To su organ specifičnih enzimi (arginaze, lipaze, glukoza-6-fosfataze), organ specifični izoenzimi (LDH, CPK, AP) i organ specifični substrati (urea, cTnI, cTnT). Ipak, samo u plazmi je identifikovano više od 500 različitih proteina, uključujući plazma proteine, proteine iz različitih tkiva, citokine i hemokine, kao mnoge druge.

Procena dijagnostičke pouzdanosti testa (senzitivnost, specifičnost i opšta preciznost)

Za procenjivanje dijagnostičke primenljivosti testa, potrebno je koristiti pouzdanu referentnu metodu i kod eksperimentalne i kod kontrolne grupe.

Indeksne vrednosti za procenu dijagnostičke preciznosti su:

1. Senzitivnost – mera preciznosti testa u odnosu na grupu obolelih od određene bolesti. Definiše se kao sposobnost identifikacije onih koji su zaista oboleli. Računa se kao odnos stvarno pozitivnih prema ukupnom broju ispitivanih:

$$Se = SP / (SP + LB)$$

2. Specifičnost – mera preciznosti testa u odnosu na grupu pacijenata koji su naizgled zdravi. Definiše se kao sposobnost da se utvrdi da nema bolesti. Računa se kao odnos stvarno negativnih prema ukupnom broju zdravih ispitanika:

$$Sp = SN / (SN + LZ)$$

3. Procenjena preciznost (dijagnostička preciznost, efikasnost testa) se računa kao odnos tačnog rezultata u dijagnostičkoj tablici prema ukupnom broju ispitanika:

$$(SP + SN) / Br$$

Test je idealan ako je pozitivan kod svih pacijenata (100% senzitivnan) i negativan kod svih zdravih ispitanika (100% specifičan). Vrlo malo testova ima stopostotnu specifičnost i senzitivnost. Kod njih su Gausove krive distribucije za zdrave i bolesne potpuno odvojene a granične vrednosti za ove dve grupe ispitanika sasvim različite.

Testovi visoke senzitivnosti su potrebni u situacijama kada su lažno negativni rezultati manje poželjni od lažno pozitivnih. Takva je situacija sa dijagnostičkim testovima u onkologiji gde lažno negativni rezultati odlažu početak lečenja.

Testovi visoke specifičnosti su potrebni u situacijama kada su lažno pozitivni rezultati manje poželjni od lažno negativnih. Ovakav je slučaj sa bolestima koje ne ugrožavaju život direktno niti značajno smanjuju njegov kvalitet, pa bi lažno pozitivni rezultati vodili visoko rizičnim terapijskim intervencijama (npr. operacijama).¹

Granična vrednost

Kada dijagnostikovanje značajno zavisi od interpretacije kliničkih nalaza (npr. interpretacija rentgenskih snimaka), onda primena strožih kriterijuma za dijagnostikovanje vodi smanjenju senzitivnosti i povećanju specifičnosti. Sa druge strane primena srednjih kriterijuma uslovljava povećanje senzitivnosti i smanjenje specifičnosti.

Kod parametara koji imaju ujednačene vrednosti ponekad je teško odrediti tačnu granicu između bolesti i zdravlja. U takvim slučajevima je prihvatljivije ispitati dijagnostičku preciznost za različite granične vrednosti. Granična vrednost je prva vrednost u redu koja se smatra pozitivnom. U otkrivanju bolesti, zavisno od tipa testa, neophodno je da rezultati testa budu bilo (a) jednaki graničnoj vrednosti ili viši od nje, ili (b) jednaki graničnoj vrednosti ili niži od nje. Promene granične vrednosti uzrokuju promenu senzitivnosti, specifičnosti, lažno pozitivne ili lažno negativne stope.

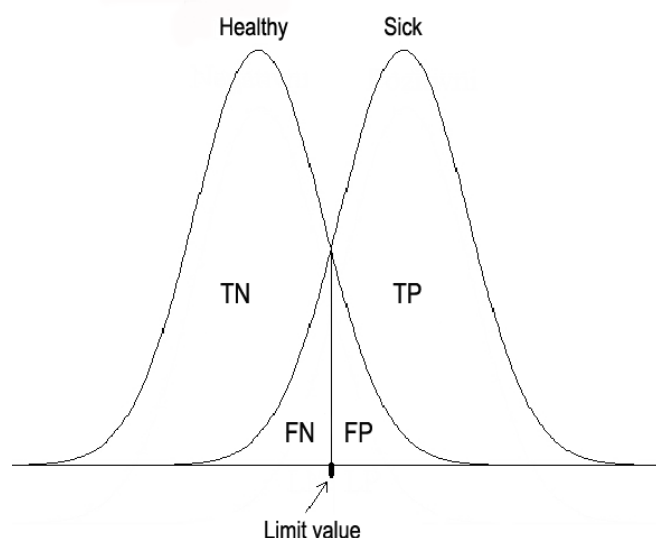
Strožiji kriterijumi testiranja dovode do (a) smanjene senzitivnosti i povećane specifičnosti i (b) smanjenja lažno pozitivnih i lažno negativnih stopa (grafik 1). Ublažavanje kriterijuma testa daje promenu u drugom pravcu. Kako senzitivnost raste tako specifičnost opada i obratno.

U osnovi, u ovom slučaju Gausove krive zdravih i bolesnih se preklapaju (grafik 1), a stepen preklapanja zavisi od ustanovljenih graničnih vrednosti. Ovo znači da su u izvesnom procentu zdravi lažno pozitivni, a bolesni u izvesnom procentu lažno negativni. Dijagnostička preciznost biomarkera je obrnuto proporcionalna površini preklapanja. Promena graničnih vrednosti uzrokuje promenu senzitivnosti i specifičnosti. Ako se postave više granične vrednosti raste specifičnost testa, ali pada senzitivnost. Naprotiv, niže granične vrednosti će povećati senzitivnost, ali će i smanjiti specifičnost testa ili biomarkera.¹

ROC krivulja

Dobar način za pokazivanje povezanosti između senzitivnosti i specifičnosti je ROC krivulja (Receiver Operating Characteristic curve). Mogućnost testa da razgraniči bolesne od zdravih se procenjuje na osnovu ROC krivulje, koje takođe može da se koristi za upoređivanje dva ili više laboratorijskih ili dijagnostičkih testova.

Grafik 1. Distribucija frekvencije u grupama zdravih i bolesnih. Odnos granične vrednosti i stopa stvarno negativnih (TN), stvarno pozitivnih (TP), lažno negativnih (FN) i lažno pozitivnih (LP)

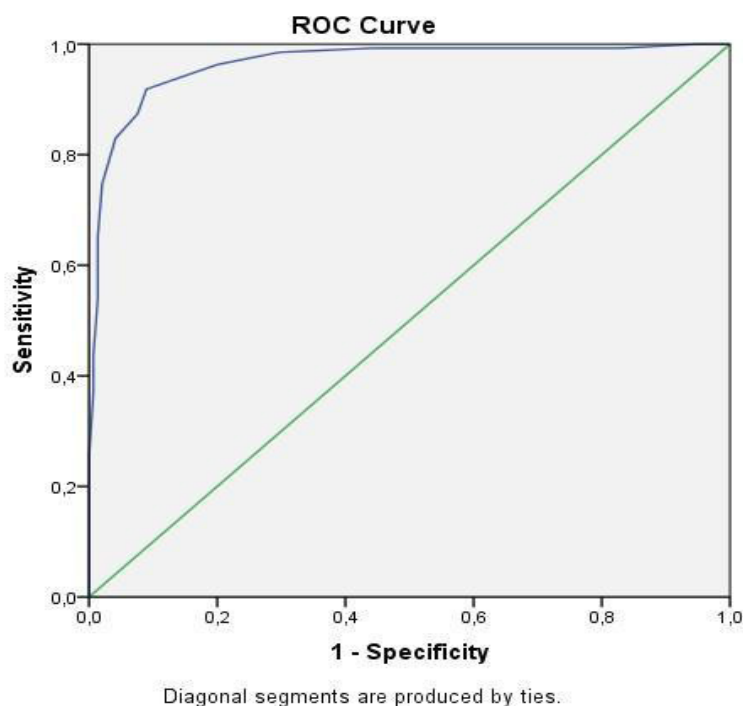


Kod primene ROC krivulje senzitivnost se predstavlja na vertikalnoj osi a lažno pozitivna stopa (1 – specifičnost) na horizontalnoj osi. Linija koja ide od donjeg levog ugla ka gornjem desnom uglu bi predstavljala test bez dijagnostičke koristi. Ako je linija bliža gornjem levom uglu test ima veću dijagnostičku preciznost; senzitivnost je bliža 1, a lažno pozitivna stopa je bliža nuli. Ako kriterijum postane strožiji test, kriva se pomera dole i levo (niža senzitivnost, viša specifičnost).

Površina ispod ROC krivulje (PIK – površina is-

pod krivulje) može da služi kao sveobuhvatna mera dijagnostičke korisnosti testa, uzimajući u obzir sve moguće granične vrednosti. Kada test nema dijagnostičku upotrebnu vrednost, ROC krivulja se poklapa sa dijagonalnom linijom, a površina ispod krive je jednaka 0,5. Sa rastom dijagnostičke primenljivosti, ROC krivulja se udaljava od dijagonalne linije, a površina ispod krivulje raste i približava se 1, što je najveća moguća PIK (grafik 2). Što je veća površina ispod ROC krivulje veća je i dijagnostička korisnost testa. Površina ispod ROC

Grafik 2. Primer ROC krivulje (površina ispod krive je bila PIK = 0,947)



krivulje može da se koristi za upoređivanje dva različita dijagnostička testa.

Predvidljiva(Prediktivna) vrednost

Na osnovu podataka dobijenih iz dijagnostičke tabele prediktivna vrednost se izračunava:

1. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) odnosi se na ispitanike sa pozitivnim rezultatima testa. Ova vrednost predstavlja verovatnoću da je ispitanik sa pozitivnim rezultatima testa zapravo bolestan. Ovako dobijamo odgovor o verovatnoći da pacijent koji je bolestan ima pozitivan test. Računato kao odnos bolesnih prema ukupnom broju ispitanika sa pozitivnim rezultatima testa:

$$PPV = UP / (UP + LP)$$

2. Negativna prediktivna vrednost (NPV) označava ispitanike sa pozitivnim rezultatima testa.

Ove vrednosti ukazuju na verovatnoću da bolest nije prisutna ili da je test negativan. Računa se kao odnos zdravih prema ukupnom broju ispitanika sa negativnim rezultatima testa:

$$NPV = UN / (LN + UN)$$

Oba pokazatelja izražavaju se u procentima. Prediktivna vrednost zavisi od prevalencije bolesti. Na primer, smanjenje prevalencije (recimo kod retnih bolesti) dovodi do porasta stopa lažno pozitivnih i pada pozitivne prediktivne vrednosti.¹

Biomarkeri oštećenja pluća kod kritično obolelih pacijenata

Akutno oštećenje pluća (acute lung injury-ALI), u teškoj formi poznato kao akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je po život opasno stanje sa stopom mortaliteta do 40%. Nije ga moguće uvek

prepoznati pa je i prevencija zato teška. Obično se smatra da su povišeni nivoi izvesnih proteina u bronhoalveolarnom lavatu mogući biomarkeri ALI/ ARDS, ali uzorkovanje bronhoalveolarnog lavata nije uvek izvodljivo i zahteva veštinu u bronhoskopiranju.² Sa druge strane pošto se ARDS karakteriše oštećenjem endotela i povećanom vaskularnom propustljivošću, smatra se da plućni proteini kod pacijenata sa ALI/ ARDS usled koncentracijskog gradijenta difunduju u cirkulaciju, pa tako njihovo prisustvo u krvi ukazuje na oštećenje pluća. U nekoliko studija je pokazano da je kod pacijenata sa ALI/ ARDS moguće dokazati sistemski povišene nivoe proteina koji se inače nalaze samo u plućnom tkivu. Tu spadaju: sufraktant- protein (SP-D), protein Klara ćelija (SS16), KL-6 i solubilni receptor za naprednu glikaciju krajnjih produkata (sRAGE).^{3,4} Povišeni nivoi SS16 ili sRAGE tokom ALI/ ARDS se pripisuju oštećenju epitela (tip 1 ćelije) sa posledično povećanom permeabilnošću alveolarnog epitela. Sa druge strane, porast SP-D i KL-6 u plazmi pacijenata sa ALI/ ARDS može da ukaže na progresiju u proliferativnu fazu i na pogoršanje bolesti.

Kombinovanje kliničkih i biohemijskih markera se takođe koristi za predviđanje rizika za pojavu bolesti. Jedna novija studija je pokazala da kombinovanje cirkulišućih biomarkera sa kliničkim faktorima rizika poboljšava predviđanje rizika.⁵ Od 528 pacijenata koji su učestvovali u NHLBI ARDS Clinical Trial Network multicentričnoj, randomizovanoj kontrolisanoj studiji, Ware et al. su takođe utvrdili da kombinacija bioloških markera i kliničkih znakova predstavlja jači prognostički indeks za pacijenta sa ranim ALI/ ARDS u poređenju sa bilo kojim pojedinačnim biološkim ili kliničkim markerom. Oni su utvrdili da su dva biomarkera iz plazme - IL-8 i SP-D, imala najveću prognostičku vrednost u kombinaciji sa kliničkim markerima, ukazujući na značaj akutne inflamacije i alveolarnog epitelnog oštećenja u patogenezi i oporavku od ALI. ROC krivulje su korišćene za procenu performansi modela. Čitav model koji je obuhvatao sve kliničke i biomarkerske prediktore je imao PIK od 0,85, dok je redukovani model, koji je sadržao APACHE III skor, starost, SP-D i IL-8 imao PIK od 0,834. Ali, kada je u pitanju predviđanje mortaliteta u ALI/ ARDS oba modela su nadmoćna prema bilo kom kliničkom prediktoru ili pojedinačnom biomarkeru.⁶

Biomarkeri akutnog bubrežnog oštećenja

Akutno bubrežno oštećenje (ABO), koje se danas javlja u 5% svih hospitalizacija, je uglavnom asimptomatsko. Postavljanje dijagnoze ovog, sve češćeg oboljenja, se trenutno bazira na funkcionalnim biomarkerima, kakav je serumski kreatinin. Na žalost, iz više razloga serumski kreatinin je kasni i nepouzdan pokazatelj AKI.^{7,8} Biomarkeri ABO koji su pogodni za ranu detekciju, stratifikaciju rizika i prognozu bi predstavljali ogroman napredak u tretmanu ovog stanja. U nove biomarkere ABO od kojih se najviše očekuje spadaju: neutrofilni želatin-povezani lipokalin (NGAL), molekul bubrežnog oštećenja-1 (KIM-1), jetreni tip proteina koji vezuje masti (L-FABP) i interleukin 18 (IL-18).⁹

Očigledno je da ne postoji pojedinačni savršeni ABO biomarker. Kombinacija biomarkera bi mogla da bude neophodna za pružanje najboljih dijagnostičkih i prognostičkih informacija. Buduće studije više biomarkera će pomoći da se utvrdi koje kombinacije najbolje predviđaju ABO i ishod bolesti.

Biomarkeri oštećenja centralnog nervnog sistema

Standardne metode za procenjivanje ozbiljnosti inicijalnog moždanog oštećenja i predviđanje pojave sekundarnog oštećenja podrazumevaju neurološko ispitivanje, neuroimidžing studije, praćenje intrakranijalnog pritiska, elektrodijagnostiku i transkranijalni dopler. Ovi testovi imaju ograničenu pouzdanost kod kritično obolelih pacijenata, kojima se često daju sedativi, analgetici i mišićni relaksanti ili nisu dovoljno stabilni da bi napustili intenzivnu negu zbog neuroimidžing ispitivanja. Teškoće u vezi sa markerima iz likvora vode istraživače u potragu za idealnim serumskim markerom koji bi bio visoki specifičan za moždano oštećenje. On bi trebalo da bude senzitivan i za mala oštećenja, da se rano pojavljuje u serumu i da se lako meri u laboratorijskim testovima čiji bi rezultati bili brzo dostupni. Utvrđeno je da su različiti glijalni i neuronalni proteini, kao S100B, glijani fibrilarni kiseli protein (GFAP) i neuron specifična enolaza (NSE), povišeni kod pacijenata nakon šloga, moždane traume i hipoksične encefalopatije.^{10,11}

Biomarkeri akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis (AP) je poznato oboljenje sa različitim kliničkim prezentacijama, od blage samoograničavajuće bolesti do teškog stanja koje može da da lokalne i sistemske komplikacije i da ozbiljno ugrozi život. Utvrđeno je postojanje nekoliko kliničkih i molekularnih pre-AP faktora rizika, na osnovu kojih je moguće prevideti verovatnoću za nastanak AP i eventualni rizik od komplikacija. Šta više, postoji čitav spektar reaktanata akutne faze, citokina, hemokina i drugih markera zapaljenskog odgovora koji se proučavaju kao prediktori teškog AP, kao i markeri razvoja specifičnih oštećenja određenog organskog sistema. Brojni citokini i hemokini bi mogli da se koriste kao prediktori teškog AP i razvoja specifičnih oštećenja organskih sistema udruženih sa AP. Tu spadaju: tumor nekroza faktor- α (TNF- α), solubilni TNF receptor (sTNF-R), interleukin (IL)-1, antagonist IL-1 receptora (IL1-RA), IL-6, IL-8, monocitni hemotoksični protein-1 (MCP-1) i makrofagni migracioni inhibitorni faktor (MIF).

Više od deceniju, serumski prokalcitonin (PCT) se koristi kao rani prediktor razvoja lokalnih komplikacija, težine bolesti i organske slabosti pacijenata sa AP. Što je još važnije, nivoi PCT-a posle 12h i 24h od prijema su bili značajno viši kod pacijenata sa AP kod kojih se bolest kasnije iskomplikovala respiratornom slabošću sa ili bez bubrežne slabosti nego što je to bio slučaj kod onih koji su se oporavili bez dodatnih komplikacija. Ovo je novo saznanje koje ukazuje da PCT može da posluži za identifikovanje potencijalno težeg oblika bolesti i što je još važnije, ovaj marker ukazuje na rizik oštećenja i drugih organa kod ovih pacijenata. Iako ne postoji saglasnost o tome koja bi bila najadekvatnija granična vrednost za težak oblik akutnog pankreatitisa (TAP), senzitivne analize ukazuju da bi vrednost iznad 0,5 ng/ml mogla da služi kao tačan prediktor težine bolesti. Mikro RNK (miRNK) su nekodirajuće, male endogene RNK koje vrše represiju molekularne RNK. Kod ljudi je identifikovana lista od 721 različite miRNK. Nedavno je u nekoliko studija pokazano da su za određena tkiva visoko specifične određene miRNK. Njihovo prisustvo u cirkulaciji usled curenja iz oštećenih tkiva ih čini novim biomarkerima visoke specifičnosti. Pankreas-specifična miRNK (miR-216a) može da se pojavi u cirkulaciji usled prodora iz oštećenih ćelija pankreasa, pa bi ova miRNK mogla da posluži kao dobar biomarker oštećenja pankreasa. Kako je

miR-216a pankreas-specifična, a različita patološka stanja mogu da daju nespecifičnu hiperamilazemiju i hiperlipazemiju, logično je očekivati da miR-216a postane specifičnija od amilaza i lipaza u dijagnostikovanju pankreatitisa.¹²

Biomarkeri sepse i sistemske inflamacije

U razgraničavanju SIRS-a od sepse, serumski PCT ima bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na često korišćeni S-reaktivni protein (CRP). Sa druge strane, PCT je nesavršen u razlikovanju bakterijske infekcije od drugih procesa. Međutim, serijska merenja PCT-a mogu da otkriju početak infekcije kao i kvalitet odgovora na lečenje, prevazilezeći tako neke od ranijih teškoća. Interleukin 6 i interleukin 8 se detaljno ispituju kao markeri sepse. Sa opsegom senzitivnosi od 54 do 92% i opsegom specifičnosti od 54 do 100% oni nisu pokazali nikakav značajan napredak u odnosu na uobičajeno korišćene markere, kao što su CRP ili PCT.^{12,13} Markeri leukocitne aktivacije- CD43, CD44, CD50, CD62L, CD64 i Mas-1 se takođe ispituju u pokušaju da se unapredi razgraničenje bakterijske sepse i SIRS-a druge etiologije. Zbog senzitivnosti 88-96% i specifičnosti 71-97%, od CD64 se najviše očekuje.¹⁴ Nekoliko radova je već dokazalo da je HMGB-1 povezan sa otkazivanjem organa pacijenata u septičkom šoku.^{15,16} Među pacijentima sa sepsom, nivoi serumskog HMGB-1 su bili značajno viši kod preminulih u odnosu na one koji su preživeli. Takođe, nedavna istraživanja zagovaraju primenu HMGB-1 kao korisnog prognostičkog biomarkera u popuštanju funkcije organa pacijenata u sepsi, udruženim da jetrinom insuficijencijom. Novije studije su pokazale povišene nivoe troponina kod pacijenata u sepsi, septičkom šoku ili SIRS-u, u odsustvu akutnog koronarnog sindroma.^{17,18} Nivoi pro-atrijalnog natriuretskog peptida (pro-ANP) i pro-adrenomedulina (pro-ADM) su postepeno rasli sa pogoršanjem bolesti, pa zbog takve pozitivne korelacije sa tokom bolesti oni mogu da postanu novi biomarkeri za ranu dijagnozu sepse. Šta više, PIK za pro-ANP i pro-ADM kod preživelih bolesnika sa sepsom su bile slične PIK za PCT i APACHE II skorove.^{19,20} Ispituju se i brojni drugi biomarkeri sepse. U kliničkim ispitivanjima panela biomarkera, najveću dijagnostičku preciznost za dokazivanje teške sepse je imao skor sastavljen od neutrofil-želatineza-udruženog lipokalina (NGAL) u sprezi sa IL1-RA i proteinom S. Nivoi biomarkera gelozina, angiopoetina 2 i interalfa

inhibitora su povezani sa ozbiljnošću sepse.²¹

Zaključak

Različite nove tehnike poput: farmakogenetika, farmakogenomika, proteomika i imidžing tehnike se koriste za otkrivanje i razvoj novih biomarkera. Farmakogenetika pruža osnovno znanje o genetskim razlikama između pojedinih subpopulacija, koje je neophodno za predviđanje njihove reakcije na lek. Razvoj mas spektrometrije je omogućio ispitivanje promena ekspresije proteina u uzorcima biološkog materijala (npr. krv, likvor) koji koreliraju sa kliničkim ishodom, što je takođe veoma značajno.

Tipizacija humanog genoma i tehnološki razvoj pružaju mogućnost da se redefinišu otkrića biomarkera. Danas je genomika napredovala od istraživačke delatnosti do klinički primenljive, donoseći novu eru u dijagnostikovanju različitih stanja kritično obolelih. Ćelijska RNK izolovana iz pune krvi ili tkiva može uporedo da se koristi za definisanje relativne ekspresije svih poznatih gena, eksprimiranosti pojedinih sekvenci (gena) i otvorenih obrazaca čitanja u odgovoru na patogene. Uprkos obećavajućim i impresivnim rezultatima, sprovedene studije su bile male i potrebno ih je prospektivno valorizovati. Otvoreno je pitanje kako učiniti ove tehnologije komercijalno dostupnim i lakim za interpretaciju kliničarima koji bi ih koristili.^{22,23}

Literatura

1. Sokolovic D. Interpretation of biomarkers in routine practice. Proceeding, Fourth annual spring scientific symposium in anesthesiology and intensive care. Galaksija. Nis 2012; 146-51.
2. de Torre C, Ying SX, Munson PJ, et al. Proteomic analysis of inflammatory biomarkers in bronchoalveolar lavage. *Proteomics* 2006; 6: 3949-57.
3. Lesur O, Langevin S, Berthiaume Y et al. Critical Care Research Group of the Quebec Respiratory Health Network. Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1167-74.
4. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58: 983-8.
5. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-39.
6. Ware LB, Koyama T, Billheimer D et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 2010; 137: 288-96.
7. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:864-8.
8. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1503-20.
9. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 127-32.
10. Ikeda Y, Hayashi M, Dohi K, et al. Biochemical markers for brain damage. *Neurosurg Quart* 2001;11:173-80.
11. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brism J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007; 6:121-138.
12. Janković R, Cvetanović V. Uloga prokalcitonina u dijagnozi i terapiji akutnog pankreatitisa. *Serb J Anest Inten Therapy* 2011; 33: 231-5.
13. Lin KJ, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M. Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock* 2000;14: 95-100.
14. Davis BH, Olsen SH, Ahmad E, et al. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch PatholLab Med* 2006; 130: 654-61.
15. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33:1347-53.
16. Karlsson S, Pettila V, Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1046-56.
17. Fromm R. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *Crit Care Med* 2007; 35: 584-8.
18. John J, Woodward DB, Wang Y, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care* 2010; 25: 270-5.
19. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, et al. Proatrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: 37-45.
20. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Midregional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: 816-824.
21. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:96-104.
22. Janković R, Pavlović M, Stošić B, Stanković-Dorđević D, Bogičević A, Novaković D. Biomarkers and sepsis: what is new? *Anestezija i intenzivna terapija* 2011; 33: 85-9.
23. Tsaliq EL, Woods CW. Sepsis redefined: the search for surrogate markers. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: S16-20.