

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A BAKTERIÁLIS INFEKCIÓK DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS A KÓRLEFOLYÁS
ELŐREJELZÉSÉNEK VIZSGÁLATA MÁJCIRRHOSISOS BETEGEKBEN**

Dr. TORNAI TAMÁS

Témavezető: Dr. Papp Mária



**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2017**

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
ÖSSZEFOGLALÁS	4
SUMMARY	5
BEVEZETÉS	6
ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	11
Betegpopuláció	11
Kimenetel	12
A presepsin, a sCD163 és egyéb laborparaméterek mérése	13
Etikai engedélyek	13
Statisztikai módszerek	13
EREDMÉNYEK	15
Vizsgált betegcsoport – Presepsin	15
A presepsin-szint és a bakteriális fertőzések összefüggése	16
A presepsin-szint diagnosztikus értéke bakteriális fertőzés esetén, a hagyományos akut fázis fehérvérjéssel összehasonlítva	19
A presepsin diagnosztikus pontossága a betegség súlyosságától függően	21
A presepsin-szint összefüggése a fertőzéses epizódok rövidtávú halálózásával	21
Vizsgált betegpopuláció – sCD163	22
sCD163 az akut dekompenzáció során	25
A sCD163-szint összefüggése a fertőzéses epizódok rövidtávú halálózásával	27
MEGBESZÉLÉS	30
FŐBB ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	39
KUTATÁSI ÖSZTÖNDÍJAK	39
IRODALOMJEGYZÉK	40
Saját közlemények jegyzéke	44
Tárgyszavak	46
Köszönetnyilvánítás	46

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AD: akut dekompenzáció

ACLF: krónikus májbetegségre
rakódott akut májelégtelenség

AUROC: „Receiver Operating
Characteristic” görbe alatti terület

APP (acute phase protein): akut fázis
fehérje

BT: bakteriális transzlokáció

CARS: kompenzatórikus anti-
inflammatorikus válaszreakció

CI: megbízhatósági intervallum

CRP: C-reaktív protein

ELISA: enzimhez kapcsolt
immunoszorbens vizsgálat

HR: kockázati hányados

IL: interleukin

IQR: interkvartilis tartomány

kDa: kilodalton

NPV: negatív prediktív érték

OR: esélyhányados

PCT: procalcitonin

PPV: pozitív prediktív érték

ROC: „Receiver Operating
Characteristic” görbe

sCD14: szolúbilis CD14

SIRS: szisztémás gyulladásos-válasz
szindróma

TNF- α : tumor nekrosis faktor-alfa

ÖSSZEFOGLALÁS

BEVEZETÉS: A bakteriális fertőzések a májcirrhosis gyakori szövődményei és a halandóság jelentős okai. Korai és hatékony felismerésük emiatt kiemelt jelentőséggel bír, azonban a diagnózis felállítása klinikai és laboratóriumi szempontból is nehéz lehet. Emellett jelenleg nincs egységesen elfogadott laboratóriumi eszközünk a bakteriális fertőzések kórlefolrásának előrejelzésére sem. A gyulladós reakció során a veleszületett immunrendszer részéről központi szabályozó szerep jut a monocita/makrofág rendszernek. Aktivációjuk során szabadul fel többek között a presepsin és a szolúbilis CD163 is.

CÉLKITŰZÉSEK: Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy javítható-e a bakteriális fertőzések kórisméje ezen biomarkerek használatával, illetve nyújtanak-e segítséget a betegség lefolrásának előrejelzésében.

MÓDSZEREK: Egy nagy, prospektíven követett májzsugorban szenvedő populációban határoztuk meg a presepsin (n=216) és a sCD163 (n=378) értékeit ELISA módszerrel. Elemeztük összefüggésüket a betegség súlyosságával és a rövid távú halálozással.

EREDMÉNYEK: Bakteriális fertőzés jelenlétében magasabb presepsin (medián: 1002 vs. 477 pg/ml, $p < 0,001$) és sCD163 szintet (4586 vs. 3538 ng/ml, $p < 0,001$) észleltünk. A súlyosabb fertőzések mindkét esetben magasabb koncentrációval jártak. A presepsin és a sCD163 szintje is a fertőzés súlyosságával arányosan emelkedett. A presepsin diagnosztikus hatékonysága a súlyos fertőzések azonosításában megegyezett a PCT-vel (AUROC [95% CI]: 0,85 [0,74-0,92] vs. 0,85 [0,74-0,92], $p = 0,994$) és jobb volt a CRP-hez képest (AUROC: 0,66 [0,54-0,77], $p = 0,003$). A magasabb koncentrációk mindkét esetben összefüggést mutattak a rövid távú halálozással, azonban többváltozós regresszióban, korrigálva a súlyosságra és a fehérvérsejtszámra is, csak a sCD163 emelkedett szintje (> 7000 ng/ml) bizonyult a 28 napos halálozás független rizikófaktorának (HR [95%CI]: 2,96 [1,27–6,95], $p = 0,012$).

KÖVETKEZTETÉSEK: A presepsin egy új, értékes biomarker lehet a súlyos bakteriális fertőzések azonosításában, melynek hatékonysága megegyezik a PCT-vel. A sCD163 jól használható az akut dekompenzált májcirrhosishoz társuló bakteriális fertőzések során a magas mortalitású betegek azonosítására.

SUMMARY

INTRODUCTION: Bacterial infections are frequent complications in cirrhosis with significant mortality. Early laboratory diagnosis is therefore essential, but also challenging. At the same time, there is no widely used biomarker to stratify patients with high risk of short-term mortality during bacterial infections in cirrhosis. Monocytes and macrophages play a central role in the orchestration of inflammatory processes. Activation of these cells lead to production of presepsin and soluble CD163, amongst many others.

AIMS: To evaluate, whether presepsin or sCD163 aid the diagnosis of bacterial infections, or could be used as prognostic markers in the assessment of short-term mortality.

METHODS: We measured presepsin (n=216) and sCD163 (n=378) in a large prospective cohort of cirrhotic patients with ELISA. We carefully analysed the associations with many aspects of disease severity and poor disease outcome.

RESULTS: Patients with bacterial infections had higher level of presepsin (median: 1002 vs. 477 pg/ml, $p < 0.001$) and sCD163 (4586 vs. 3538 ng/ml, $p < 0.001$), compared to patients without. Both presepsin and sCD163 showed higher levels in severe infections. Diagnostic accuracy of presepsin for severe infections was similar to PCT (AUROC [95% CI]: 0.85 [0.74-0.92] vs. 0.85 [0.74-0.92], $p = 0.994$) and superior to CRP (AUROC: 0.66 [0.54-0.77], $p = 0.003$). Increased level of both biomarkers were associated with short-term mortality, however adjusting for disease severity (MELD score) and leukocyte count, only high level of sCD163 (> 7000 ng/ml) was an independent risk factor for 28-day mortality (HR [95%CI]: 2.96 [1.27–6.95], $p = 0.012$).

CONCLUSION: Presepsin is a valuable new biomarker for defining severe infections in cirrhosis, with a similar efficacy as PCT. High sCD163 level is useful to identify patients with high-risk of death during an AD episode complicated by bacterial infection. This finding serves as an additional hint towards the significance of anti-inflammatory response during bacterial infection.

BEVEZETÉS

Magyarországon a májcirrhosis kialakulásának hátterében leggyakrabban a túlzott mértékű alkoholfogyasztás, a vírusos eredetű krónikus májgyulladás, illetve az elhízás áll. Kevésbé gyakran azonosítunk a háttérben autoimmun folyamatokat, anyagcsere betegséget, vagy más ritka kórképet. Ez a betegség napjainkban is a hatodik vezető halálok hazánkban, ugyanakkor az elmúlt évtizedben a vírushepatitiszek gyógyítása területén elért sikereknek köszönhetően az abszolút számérték csökkenést mutat [1]. A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján országunkban 1990-ben 5570, míg 2015-ben 3306 esetben állt májbetegség a magyar emberek halálozásának hátterében [1]. A hazai alkoholfogyasztás mértéke, amely európai, de még világviszonylatban is kiemelkedő, az elmúlt években nem mutatott csökkenést. Emellett az elhízás is egyre gyakoribb [2]. Ezek miatt az várható, hogy az eddigi csökkenő májspecifikus halálozási trend megáll, vagy esetleg meg is fordul [3]. A krónikus májbetegség kezdeti, szövődménymentes (ún. kompenzált) formája az esetek többségében tünetmentes, így a betegek leggyakrabban már az előrehaladott betegség valamilyen szövődményével (tápcsatornai vérzés, tudatzavar, hasvíz termelődés, sárgaság, májrák) kerülnek az egészségügyi ellátórendszerbe, és ilyenkor születik meg a diagnózis.

A krónikus májbetegség tehát általában nem egy stabil állapot, hanem egy dinamikus folyamat egyik állomása és a betegség progressziója során egymást követő stádiumokon keresztül jut a kompenzált (szövődménymentes) cirrhosis, majd a dekompenzált (szövődményes) cirrhosis állomásaival a végstádiumú májelégtelenség állapotába, mely májtranszplantáció nélkül a beteg halálához vezet. A krónikus rosszabbodás folyamata során, annak bármelyik klinikai stádiumában kialakulhat napok vagy hetek alatt bekövetkező hirtelen állapotromlás. Ekkor beszélünk akut dekompenzációról (AD), mely kórházi felvételt tesz szükségessé. A betegek egy jelentős részében az állapotromlás során krónikus májelégtelenségük tovább romlik és ehhez társultan egy, vagy akár több extrahepatikus szerv működése is elégtelenné válhat, melynek kialakulása esetén a rövid-távú halálozás meghaladja az 50%-ot. Ez a klinikai jelenség krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (*acute-on-chronic liver failure*, [ACLF]) néven vált ismertté a nemzetközi irodalomban. A heveny rosszabbodás hátterében általában valamilyen akut fellépő károsító hatás áll, azonban a kiváltó ok az esetek akár egy harmadában ismeretlen maradhat. Az

azonosítható tényezők között szerepel az akut alkoholfogyasztás, vena portae trombózis, gasztrointesztinális vérzés, bizonyos gyógyszerhatások, ugyanakkor a leggyakoribb tényező valamilyen bakteriális fertőzés. A bakteriális fertőzéseknek tehát kiemelt jelentősége van a kórházi felvételt igénylő májcirrhotikus betegek akut állapotromlásában, ráadásul a halálozás négyszeres emelkedésével is járhat, függetlenül a májbetegség súlyosságától [4].

Mindezek miatt a bakteriális fertőzések felismerése májzsugoros betegeinkben kiemelt jelentőséggel bír. Az infekciók diagnosztikája sokszor jelent kihívást klinikai és laboratóriumi szempontból egyaránt. Cirrhotikus betegeknél a bakteriális fertőzések akár az esetek 50%-ában nem a szokásos klinikai képüket mutatják, aspecifikus tünetek jelentkezhetnek, és sokszor csak a szervelégtelenség(ek) kialakulása hívja fel rájuk a figyelmet. A betegek gyakran nem-szelektív bétablokkolót szednek, esetleg hiperdinám keringésük van, a csökkent szisztémás vaszkuláris rezisztencia miatt alacsonyabb a vérnyomásuk, illetve jóval ritkább a láz kialakulása. Ezek miatt a szisztémás gyulladáshoz való válaszreakció (systemic inflammatory response syndrome, [SIRS]) és a szepszis diagnózisának felállítása is nehézségekbe ütközik.

Jelenleg a C-reaktív protein (CRP) és a procalcitonin (PCT) a legszélesebb körben használt laboratóriumi paraméterek a bakteriális fertőzések korai felismerésére [5]. Májcirrhotikusban azonban ezek a klasszikus markerek több ok miatt is máshogy viselkednek a nem cirrhotikus betegpopulációhoz képest. Először is, ha a molekula fő forrása a máj, mint a CRP esetében, akkor annak képződését befolyásolja a májelégtelenség megléte és annak súlyossága. Emiatt a májban képződött akut fázis fehérjék (acute phase protein, APP) diagnosztikus pontossága előrehaladott májcirrhotikusban csökken [6]. Ezen felül a markerek emelkedésének mértéke félrevezető lehet és nem tükrözi kellőképpen a fertőzés súlyosságát, hiszen minél súlyosabb a mögöttes májelégtelenség, annál kevésbé tud megemelkedni a CRP a bakteriális fertőzés esetén [7]. Másrészt bizonyos molekulák kiválasztását veseelégtelenség vagy éppen a vesepótló kezelés is befolyásolhatja. Az akut vesekárosodás (acute kidney injury, AKI) gyakori cirrhotikus betegeknél, különösen pedig bakteriális fertőzések esetén [8]. Míg a CRP molekulásúlya nagy (115 kDa) és a vesén keresztül gyakorlatilag nem választódik ki [9,10], a PCT molekulásúlya alig 13 kDa és a kiürülés döntően a renális útvonalon keresztül zajlik [11]. Ennek megfelelően végstádiumú veseelégtelenségben fals, ok nélküli PCT emelkedésről számoltak be az elnyújtott kiválasztódás következtében [12,13]. A PCT szintje hasonlóképpen

arteficiális csökkenést mutathat vesepótló kezelés után. A 60 kDa-nál kisebb molekulák a dialízis membránon át kiszűrődnek [14]. Végül pedig a bakteriális transzlokáció (BT) által fenntartott gyulladással állapot manifeszt infekció nélkül is elegendő lehet ahhoz, hogy a gyulladással markerek szintje szignifikánsan megemelkedjen [6,15]. A BT a betegség előrehaladtával egyre inkább jelen van és kiemelt szerepe van a szövődményes betegségforma megjelenésében [16].

A CRP és a PCT esetén az optimális küszöb értékére vonatkozóan, mellyel azonosítani lehetne a bakteriális fertőzéseket májcirrhosisban nem egységesek az adatok [17–21]. Emellett valószínűleg nem is lenne helyénvaló ugyanazt a küszöbértéket használni a diagnózis felállításához, illetve a fertőzések epizódok súlyosságának megítéléséhez. A fenti célok optimálisabb meghatározásához májcirrhosisban további biomarkerekre van szükség [22].

A presepsin (szolúbilis CD14 fragmentum) egy 13 kDa súlyú, a CD14 receptor hasadásával keletkező molekula, amely egyaránt képes felismerni a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok különféle sejtfelszíni mintázatait. A keringésben a presepsin úgy is felfogható, mint a patogének által aktivált monociták/makrofágok jele [23]. Számos újonnan megjelent klinikai tanulmány igazolta, hogy a presepsin egy specifikus és érzékeny új marker a szepszis diagnosztikájában [24], a sepsztikus állapot súlyosságának megítélésében és a betegség kimenetelének előrejelzésében [25,26]. A sepsztikus állapotok mellett a presepsin használati értékét érdemes megvizsgálni olyan esetekben is, amikor a szisztémás fertőzések gyakran társulnak súlyos betegségfolyáshoz (pl. májcirrhosisban AD epizódja) és szervelégtelenséghez. Egyelőre nem tisztázott, hogy a presepsin mennyiben képes hozzájárulni a cirrhosishoz társuló bakteriális fertőzések diagnosztikájához és a kórlefordulás előrejelzéséhez.

Saját munkacsoportunk eredményei korábban azt mutatták, hogy a CRP és egyéb APP-k cirrhosisos betegcsoportban előrejelzik a bakteriális fertőzések kialakulását [6]. Ezek a biomarkerek elsősorban a pro-inflammatórikus folyamatokat reprezentálják. Ugyanakkor ismert, hogy párhuzamosan a pro-inflammatórikus folyamatokkal szinte kivétel nélkül anti-inflammatórikus folyamatok is működnek, melyek részben szabályozzák az inflamáció mértékét, illetve az általa kiváltott szövetkárosodás eltakarításához vezetnek. A szisztémás gyulladással válaszreakció (SIRS) mellett jelentkező anti-inflammatórikus folyamatokat kompenzatórikus anti-inflammatórikus válaszreakciónak nevezik (CARS). Túlzott CARS esetén a betegek pro-

inflammatorikus válasza elégtelenné válik és ezáltal csökkenhet a bakteriális fertőzések eliminálásának képessége. A CARS mértéke tehát szerepet játszhat az AD és az ACLF prognózisában.

A máj szöveti makrofágjai, a Kupffer-sejtek központi szerepet játszanak a pro- és az anti-inflammatorikus reakció szabályozásában. A gyulladási folyamat során a hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor (CD163) lehasad a makrofágok felszínéről, és oldható formája a szolúbilis CD163 (sCD163) mérhetővé válik a keringésben [27,28]. A CD163 egyik jól ismert funkciója a hemoglobin-haptoglobin komplex megkötése és internalizációja, de emellett számos más feladatot is ellát [28]. A CD163 a máj M2-típusú makrofágjainak (anti-inflammatorikus, pro-reszolúciós) felszínén expresszálódik lokális mikrokörnyezeti és anti-inflammatorikus faktorok (pl. interleukin [IL]-10) jelenlétében [29,30]. Ennek megfelelően számos klinikai tanulmányban a magas sCD163 szérumszintet az anti-inflammatorikus folyamatok jellegzetes biomarkereként interpretálják. Az elmúlt években kimutatták, hogy az anti-inflammatorikus monociták és makrofágok szerepet játszanak májcirrhosisban az AD és az ACLF patogenezisében is [31,32].

Nem cirrhotikus betegekben korábban már beszámoltak arról, hogy bakteriális fertőzések során – és még inkább szepszisben – emelkedett szérum sCD163 szint mérhető, mely összefüggést mutat a magasabb halálozással is [33–36]. Cirrhosisban a sCD163 szintje pozitív korrelációt mutatott a portális hipertóniával, illetve a májbetegség súlyosságával [37–39]. Bebizonyosodott továbbá, hogy a sCD163 forrása egyértelműen a máj makrofágjai [38]. *Waidmann és mtsai.* [40] ezen felül arról számoltak be, hogy a sCD163 szint független prognosztikus faktora a cirrhotikus betegek túlélésének, illetve a varixvérzés kialakulásának. Nincs azonban adat arra nézve, hogy a sCD163 szérumszintje által jelzett makrofág aktiváció milyen jelentőséggel bír májcirrhosisban bakteriális fertőzés és/vagy AD során.

CÉLKITŰZÉSEK

Célul tűztük ki, hogy egy nagyszámú, prospektíven követett májcirrhotikus beteganyagot vizsgálva meghatározzuk, hogy a

1. presepsin mint akut fázis fehérje:

1.1 alkalmazható-e a bakteriális fertőzések diagnózisában a rutinszerűen használt akut fázis fehérjékkel (C-reaktív protein, procalcitonin) összehasonlítva.

1.2 mentes-e a hagyományos akut fázis fehérjék cirrhotikusban tapasztalt korlátjaitól.

1.3 használható-e prognosztikus biomarkerként bakteriális fertőzéssel járó akut dekompenzáció során.

2. szolúbilis CD163, mint anti-inflammatórikus biomarker

2.1 használható-e prognosztikus biomarkerként a májcirrhotikus akut dekompenzációja során.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegpopuláció

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Gasztroenterológiai Tanszékén 2006. május 1-e óta zajlik prospektív módon a májcirrhosisos betegek klinikai adatainak és biológiai mintáinak gyűjtése. A betegek beválasztása a gasztroenterológiai vagy hepatológiai járóbeteg-rendelésen történt tervezett vagy rendkívüli kontroll vizsgálatok alkalmával, illetve a fekvő osztályon AD miatti hospitalizáció esetén. Kizárási kritérium volt, ha (1) a beteg vagy törvényes képviselője elutasította a vizsgálatban való részvételt és nem írta alá a beleegyező nyilatkozatot, (2) ha a beteget tartósan más intézetben gondozták és hozzánk csak szakorvosi konzultációra érkezett. Jelen vizsgálatokhoz a 2006.05.01 és 2011.04.30 között beválogatott betegek klinikai adatait és biológiai mintáit (szérum, plazma) használtuk fel. Ez a betegkohorsz már szerepelt a munkacsoportunk által korábban közölt egyéb szerológiai vizsgálatokban [6,41]. A betegek beválasztáskor meghatározott klinikai adatait az **1. és 6. táblázat** tartalmazza. A májcirrhosis diagnózisának felállítása klinikai, biokémiai és képalkotó vizsgálatok, illetve adott esetekben szövettani lelet alapján történt. A betegek részletes klinikai adatainak összegyűjtése a vizsgálatban való beválasztáskor történt meg. Az ekkor elvégzett rutin laborvizsgálatokkal egyidőben történt meg a szérum- és plazmaminták gyűjtése is. A klinikai paramétereket a betegek dokumentációjának alapos átnézése után előre meghatározott kérdéssor segítségével rögzítettük. A beválasztáskor az obszervációs követéses időszak kezdetét megelőző időszakra vonatkozóan a következő adatokat vizsgáltuk és rögzítettük: beteg kora a diagnóziskor, a betegség etiológiája, nyelőcső varixok jelenléte, korábbi AD epizód(ok) megléte, hepatocelluláris karcinóma jelenléte, extrahepatikus társbetegségek (szívinfarktus, pangásos szívelégtelenség, perifériás érbetegség, cerebrovaszkuláris betegség, krónikus tüdőbetegség, krónikus veseelégtelenség, cukorbetegség, extrahepatikus malignitás), illetve a cirrhosisal összefüggő gyógyszeresedés. A beválasztáskor a májbetegség súlyosságát a Child-Pugh osztályozás és a MELD pontrendszer alapján határoztuk meg. Akut dekompenzáció esetén rögzítettük annak típusát, mely a következők közül egy vagy több lehetett egyidejűleg: hirtelen felszaporodó ascites, gasztrointesztinális vérzés, hepaticus encefalopátia és bakteriális fertőzés. A hirtelen felszaporodó ascitesről az International Club of Ascites kritériumai alapján a 2-es és 3-as fokozat esetén

beszéltünk, a terápia refrakter esetek nem kerültek bevonásra [42]. Hepatikus enkefalopátia definíció szerint egy megelőzően ép tudatú betegben kialakult akut neurológiai állapotromlást jelentett, ideggyógyászati ok nélkül [43]. A gasztrointesztinális vérzéseket minden esetben felső pánendoszkópiával diagnosztizáltuk és a hagyományosan használt kritériumok alapján tulajdonítottuk nyelőcső varix eredetűnek [44]. A bakteriális fertőzések diagnosztikája körültekintően történt minden esetben a megfelelő klinikai tünetek, laboratóriumi paraméterek (fehérvérsejtszám, CRP, PCT), a vizelet üledék-, és képalkotó vizsgálatok (hasi ultrahang és mellkas röntgen felvétel), valamint ascites esetében diagnosztikus punkció (neutrofil meghatározás és tenyésztés) elvégzésével. A vizsgálatok eredményei szerint az adott fertőzés helyének megfelelően mikrobiológiai vizsgálatot végeztünk. Szepszis és nem azonosított fertőzésforrás esetén hemokulturát is vettünk. A laboratóriumi paraméterek közül a következők támogatták a bakteriális fertőzés jelenlétének kórisméjét: emelkedett fehérvérsejt szám (abszolút: >10,8 G/L vagy relatív [leukopéniás betegekben]: a korábbi stabil értékek duplázódása esetén) magas neutrofil granulocita aránnyal (>76%), illetve emelkedett szérum CRP (>10,0 mg/L) és/vagy PCT (>0,15 µg/L). A következő bakteriális fertőzéseket diagnosztizáltuk: (1) Spontán bakteriális peritonitis: ascites neutrofil sejt-szám: >250/mm³ és/vagy pozitív eredményű ascites tenyésztés, másodlagos abdominális infekcióforrás hiányában. (2) Húgyúti fertőzés: dysuriás panaszok, pyuria, (vizelet fehérvérsejtszám >10/mm³) és/vagy pozitív vizelettenyésztési lelet. (3) Tüdőgyulladás: köhögés, pozitív mellkas röntgen vizsgálat, pozitív köpettenyésztés esetén. (4) Vegyes: bőr- és légúti fertőzések, epeúti fertőzések, osteomyelitis, endocarditis. (5) Ismeretlen eredetű bakteriális fertőzés: fertőzések tünetek, haemokultúrával igazolt bacteraemia mellett sem egyértelműen azonosítható szervspecifikus góc. A szervelégtelességek meghatározása a vonatkozó szakmai irányelveknek megfelelően történt [45].

Kontroll csoport: A kontroll csoportot 150 kor és nem szerint egyeztetett egészséges véradó alkotta (férfi/nő: 72/78, kor: 51,5±16,9 év).

Kimenetel

A betegek rövid távú halálózását 28 napnál határoztuk meg, tekintettel arra, hogy az ezt követő halálózás a legtöbb esetben már egy ismételt klinikai felvételhez, vagy más eseményhez köthető.

A presepsin, a sCD163 és egyéb laborparaméterek mérése

A bevéasztáskor a rutin laboratóriumi paramétereket (májenzimek, májfunkciós tesztek, vesefunkció, vérkép, CRP és PCT szint) közvetlenül a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében kerültek meghatározásra. Az ezzel egyidőben vett natív és citráttal alvadásgátolt mintákat azonnal lecentrifugáltuk (3000G, 10 perc) és a plazmát illetve a szérumot felhasználásig -70 °C-on tároltuk a további szerológiai vizsgálatokig.

A presepsin meghatározása PATHFAST® presepsin analízátor (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Tokió, Japán) segítségével történt vérplazmából. A módszer alapja kemilumineszcens enzim immunoassay; a detektálási küszöbérték 20 pg/mL volt.

A sCD163 meghatározása ELISA módszer segítségével történt (IQProducts, Groningen, Hollandia), a gyártó instrukcióinak megfelelően, a detekciós küszöbérték 0,23ng/mL volt. A mintákat duplikátumok formájában mértük le ugyanazon a lemezen, a variációs koefficiens 8% volt, ezt követően a minták átlagát használtuk.

A szerológiai vizsgálatok a klinikai adatok ismerete nélkül történtek a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében.

Etikai engedélyek

A Debreceni Egyetem regionális és intézményi kutatásetikai bizottsága és a Nemzeti Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (DEOEC RKEB/IKEB 5306-9/ 2011, 3885/2012/EKU [60/PI/2012]) jóváhagyta a vizsgálati protokollokat. Minden beteg, vagy törvényes képviselője felvilágosítást kapott a vizsgálat természetéről és a vizsgálatban való részvételhez írásos beleegyező nyilatkozat aláírásával járultak hozzá.

Statisztikai módszerek

A folyamatos változók eloszlását Shapiro-Wilk W-teszt segítségével vizsgáltuk. Az adatok bemutatása medián (25-75 percentilis tartomány), átlag \pm szórás illetve esetszám (%) formában történt. Csoportok összehasonlításához kategorikus változó esetén χ^2 -próbát, alacsony elemszám esetén Fisher féle tesztet, folyamatos változó esetén Mann-Withney U-tesztet, >2 csoport esetén a Kruskal Wallis H-tesztet

használtuk Dunn post-hoc teszttel. A párminták összehasonlítását Wilcoxon féle rang teszttel végeztük. A folyamatos változók közötti összefüggés megállapításához Spearman korrelációt használtunk. A folyamatos változók diszkriminációs képességét ROC analízissel végeztük, meghatároztuk a görbe alatti területet, valamint a Youden féle módszerrel azt a küszöbértéket, mely a vizsgált csoportokat a legnagyobb hatékonysággal elválasztja. A ROC görbék összehasonlítása DeLong módszere szerint történt. A diagnosztikus hatékonyság meghatározásához szenzitivitást, specificitást, pozitív prediktív értéket (PPV) és negatív prediktív értéket (NPV) számoltunk. A túlélési esély becsléséhez Kaplan-Meier módszert használtunk, az összehasonlítást log-rank teszttel végeztük. A folyamatos és kategorikus változóknak a halálozás idejére gyakorolt hatását Cox-regresszióval határoztuk meg. Független rizikófaktorok azonosításához többváltozós analízis során a backward eliminációs stratégiát követtük. Amennyiben a rövidtávú halálozást bináris változóként értelmeztük, úgy logisztikus regressziót használtuk. A regressziós számításokhoz a folyamatos változókat logaritmikusan transzformáltuk. Az összefüggéseket Cox-regresszió esetében kockázati hányadosként (hazard ratio, [HR]), logisztikus regresszió esetében esélyhányadosként (odds ratio, [OR]) adtuk meg a 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval, [CI]) megjelölésével. A többváltozós analízis eredményének értelmezéséhez az adatok grafikus ábrázolásával szerettünk volna segítséget nyújtani, melyhez Liu és munkatársainak módszerét választottuk [46]. A statisztikai elemzésekhez az SPSS Statistics (V.22, IBM, Armonk, NY, USA) és SAS (V9.1 SAS Institute Inc. Cary, NC, USA), az adatok ábrázolásához a Prism 5 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) programokat használtuk statisztikus ellenőrzése mellett (Karányi Zsolt).

EREDMÉNYEK

Vizsgált betegcsoport – Presepsin

Ebbe a vizsgálatba összesen 216 beteget tudtunk bevonni. Betegeink átlagéletkora 58,1 év volt, 118 volt közülük férfi. A Child-Pugh és MELD pontszámok mediánja 8 (interquartilis tartomány [IQR]: 6-10), illetve 14 (IQR: 10-17) volt. A cirrhosis többségében alkoholos (n=159, 73,6%) és vírusos (n=46, 21,3%) eredetű volt, 7 esetben (3,2%) állt a háttérben autoimmun májbetegség és 4 esetben egyéb ritka, krónikus májbetegség. 117 (54,2%) derült fény extrahepatikus társbetegségre. Veseelégtelenség 33 esetben (15,3%) fordult elő; a kreatinin küszöbértéke ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$ volt. A bevonáskor 15 betegnek (6,9%) volt már kifejlődött hepatocelluláris karcinómája. Összesen 101 esetben (46,8%) akut dekompenzáció miatti hospitalizációra volt szükség, közülük 27 betegnek (26,7%) volt legalább egy szervi elégtelensége.

Dokumentált bakteriális fertőzés 75 betegnél (34,7%) került felfedezésre, akik közül 9-nél (12,0%) többgócú fertőzés igazolódott. A pozitív mikrobiológiai lelettel igazolt esetekben a baktériumok 52,6%-a volt Gram-negatív és 47,4%-a Gram-pozitív. Invazív gombás fertőzést egyetlen esetben sem találtunk. A bakteriális fertőzések megoszlását és a betegek klinikai jellemzőit a bakteriális fertőzés jelenlététől függően az **1. táblázat** foglalja össze. Az infektív és non-infektív betegcsoportok nem különböztek a nem, kor és a társbetegségek tekintetében. Azonban a bakteriális fertőzésben szenvedő betegeknél magasabb volt a Child-Pugh és MELD pontszám, továbbá az ascites és a HCC (14,7% vs. 2,8%, $p=0,003$) is gyakrabban fordult elő. Hasonlóképpen, fertőzés esetén gyakoribb volt a szervelégtelenségek előfordulása (37,5% vs. 8,1%, $p=0,001$), melynek többségét veseelégtelenség jelentette (29,3% vs. 7,8%, $p<0,001$).

1. táblázat: A betegek demográfiai, klinikai és laboratóriumi paramétereinek jellemzése

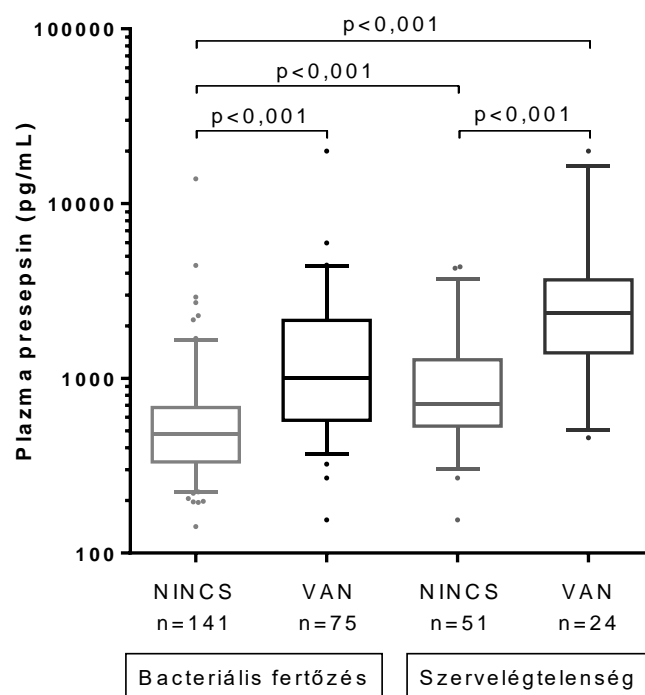
Bakteriális fertőzés	Nincs	Van	p-érték		
N	141	75			
Nem (férfi/nő)	77/64	41/34	NS		
Életkor	57,3 ± 10,7	58,1 ± 9,7	NS		
Child-Pugh pontszám	6,9 ± 1,7	9,3 ± 2,2	< 0,001		
Child-Pugh stádium					
A	58 (41,1%)	6 (8,0%)	< 0,001		
B	65 (46,1%)	28 (37,3%)			
C	18 (12,8%)	41 (54,7%)			
MELD pontszám	12,3 ± 4,1	19,1 ± 9,1	< 0,001		
Bilirubin (µmol/L)	41,4 ± 38,3	124,1 ± 147,4	< 0,001		
Albumin (g/L)	35,4 ± 7,1	28,1 ± 6,5	< 0,001		
INR	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,5	< 0,001		
Kreatinin (µmol/L)	83,8 ± 74,3	131,2 ± 129,9	< 0,001		
Ascites	58 (41,1%)	59 (78,7%)	< 0,001		
Hepatocelluláris karcinóma	4 (2,8%)	11 (14,7%)	0,003		
Társbetegség	72 (51,1%)	45 (60,0%)	NS		
Akut fázis fehérjék medián [IQR]					
Presepsin (pg/mL)			477 [332-680]	1002 [575-2149]	< 0,001
	SZE nincs	SZE van		710 [533-1277]	2357 [1398-3666]
CRP (mg/L)			4,6 [1,8-8,8]	30,1 [11,3-57,4]	< 0,001
	SZE nincs	SZE van		25 [9,6-40,5]	52,2 [23,4-84]
PCT (µmol/L)			0,1 [0,1-0,2]	0,4 [0,1-1,2]	< 0,001
	SZE nincs	SZE van		0,2 [0,1-0,5]	1,7 [0,6-5,3]

SZE: szervelégtelenség

A presepsin-szint és a bakteriális fertőzések összefüggése

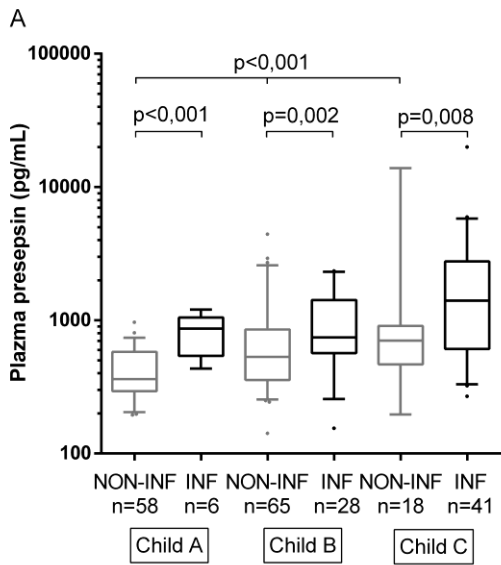
A presepsin értéke a teljes beteg kohorszban 142 és 5950 pg/mL közötti értéket vett fel (medián [IQR]: 576 pg/mL [376–972]), és szignifikánsan magasabbnak bizonyult azokban a betegekben, akiknek volt bakteriális fertőzése (1002 pg/mL [575-

2149] vs. 477 [332-680] pg/mL, $p < 0,001$, **1. ábra**). Ez a különbség megfigyelhető volt a betegség súlyossága (Child-Pugh stádium, **2A ábra**), vagy az ascites jelenléte (**2B ábra**) szerinti alcsoportokban is. Veseelégtelen betegekben (**2C ábra**) számszerűen szintén magasabb volt a presepsin szint bakteriális fertőzés esetén, azonban ez nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket (2162 [1311-2813] vs. 1011 [667-228], $p = 0,082$). Ezekon felül megállapítottuk, hogy a presepsin szint bakteriális fertőzés hiányában is egyre magasabb értéket mutat az előrehaladott betegségstádiumoknak megfelelően (Child-Pugh stádiumok, vagy ascites jelenléte), illetve veseelégtelenség társulásakor is ($p < 0,001$ mindkét esetben, **2. ábra**).

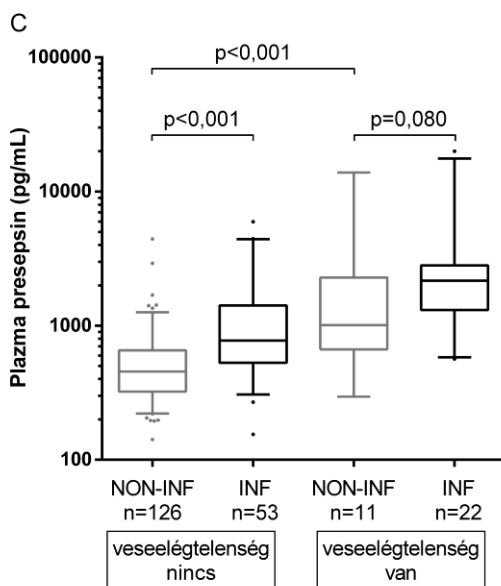
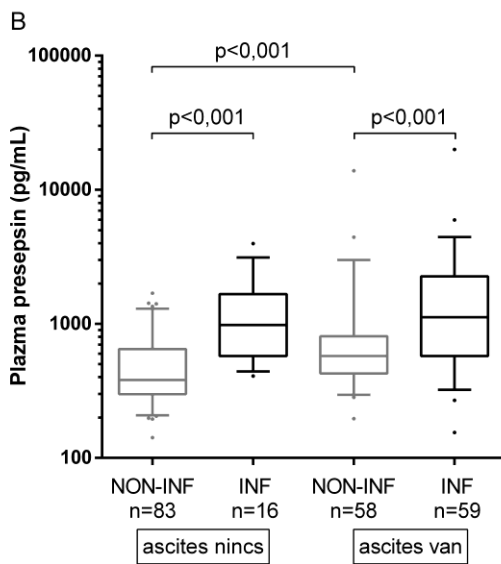


1. ábra: A plazma presepsin értékeinek eloszlása a bakteriális fertőzéstől, vagy annak súlyosságától függően.

A presepsin szintje pozitívan korrelált a klasszikus gyulladási markerekkel (ρ_{CRP} : 0,63, ρ_{PCT} : 0,53, $\rho_{\text{fehérvérsejt}}$: 0,27), a vese- és májfunkciós értékekkel ($\rho_{\text{kreatinin}}$: 0,36, $\rho_{\text{bilirubin}}$: 0,28, ρ_{albumin} : -0,4), illetve a májspecifikus tesztekkel (ρ_{CPs} : 0,42 és ρ_{MELD} : 0,45) is.



2. ábra: A plazma presepsin szintjeinek eloszlása a különböző súlyossági szempontok, azaz a Child-Pugh stadium (A), az ascites (B) és a veseelégtelenség (C) jelenléte szerint.



A presepsin szintje nem különbözött a fertőzés helye és a baktériumok Gram-specificitása szerint (Gram-negatív: 1240 [871-1884] vs. Gram-pozitív: 852 [661-2467], $p=0,76$). Többgócú fertőzés esetén (10,6%) a presepsin-értékek számszerűen magasabbak voltak, mint egygócú fertőzésekben, de a különbség nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket (2470 pg/mL [729-2671] vs. 983 pg/mL [560-1774], $p=0,065$). 24 betegnél (32%) a fertőzést legalább egy szerv elégtelensége kísérte. A presepsin-szint szignifikánsan magasabb volt a súlyos fertőzésekben, azaz társuló szervelégtelenség esetén, mint annak hiányában (2358 pg/mL [1398-3666] vs. 710 pg/mL [533-1277], $p<0,001$, **1. ábra**).

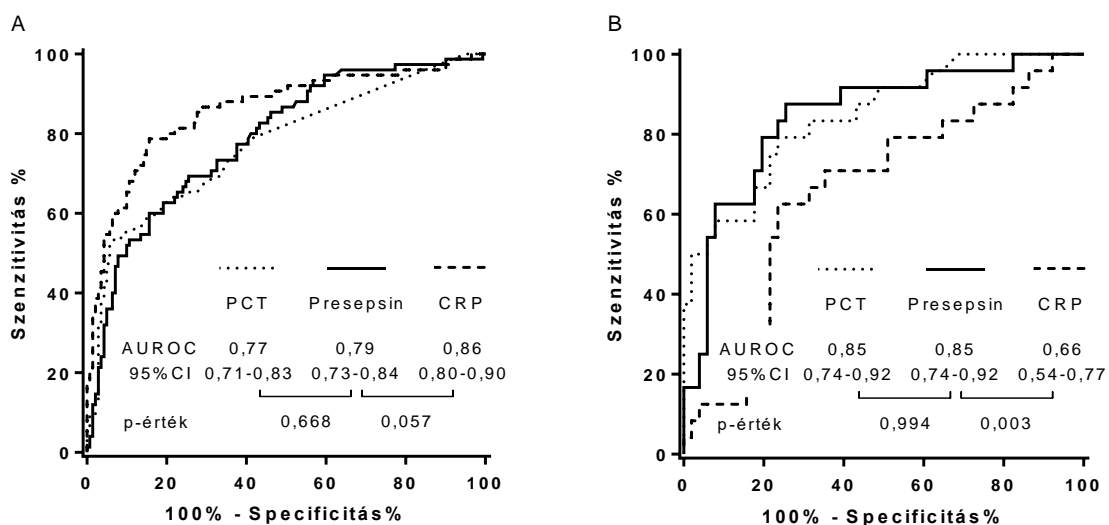
Változó	Küszöb- érték	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)
Bakteriális fertőzések azonosítása					
Presepsin (pg/mL)	844	60,0	84,4	67,2	79,9
PCT ($\mu\text{mol/L}$)	0,39	53,3	93,6	81,6	79,0
CRP (mg/L)	10,8	78,7	84,4	78,2	88,1
Legalább az egyik marker pozitív (Presepsin/CRP)		88,0	74,5	64,7	92,1
Legalább az egyik marker pozitív (PCT/CRP)		81,3	84,2	69,3	91,1
Súlyos bakteriális fertőzések azonosítása					
Presepsin (pg/mL)	1206	87,5	74,5	61,8	92,7
PCT ($\mu\text{mol/L}$)	0,5	79,2	76,5	61,3	88,6
CRP (mg/L)	40,5	62,5	76,5	55,6	81,2

2. táblázat: A presepsin és az egyéb akut fázis fehérjék teljesítményének jellemzése a bakteriális fertőzések és a súlyos bakteriális fertőzések azonosításában.

A presepsin-szint diagnosztikus értéke bakteriális fertőzés esetén, a hagyományos akut fázis fehérjékkel összehasonlítva

Annak érdekében, hogy megállapítsuk a presepsin diagnosztikus pontosságát a

bakteriális fertőzések elkülönítésében, ROC analízist végeztünk, és összehasonlítottuk a CRP-vel, valamint a PCT-vel. Összességében a presepsin hasonló eredményt adott, mint a PCT (AUROC, [95%CI]: 0,79 [0,73-0,84] vs. 0,77 [0,71-0,83], $p=0,668$), de alulmaradt a CRP-vel szemben (0,86 [0,80-0,90], $p=0,057$, **3A ábra**). Az egyes önálló akut fázis fehérjék – ROC analízis és Youden index alapján számolt – optimális diagnosztikus küszöbértékeit a **2. táblázatban** tüntettük fel. Az APP-k leghatékonyabb küszöbértékeinek meghatározását követően megvizsgáltuk, hogy kombinációk használatával javítható-e a bakteriális fertőzések elkülönítése. Azt találtuk, hogy a CRP-vel összehasonlítva a CRP és a presepsin kombinációjával a szenzitivitás 9 százalékponttal, negatív prediktív 4 százalékponttal növekedett (**2. táblázat**). Hasonló trendet figyeltünk meg a CRP és a PCT kombinálásakor is. Ezzel szemben, ha csak a bakteriális fertőzések betegcsoportot vizsgálatuk, a presepsin diagnosztikus pontossága szívelégtelenséggel járó fertőzések elkülönítésében elérte a PCT-ét (AUROC [95%CI]: 0,85 [0,74-0,92] vs. 0,85 [0,74-0,92], $p=0,994$), és egyértelműen jobb volt a CRP-nél (0,66 [0,54-0,77], $p<0,01$, **3B ábra**).



3. ábra: A presepsin, a PCT és a CRP ROC görbái: (A) a bakteriális fertőzések azonosítására, illetve (B) a súlyos fertőzések azonosítására vonatkozóan. A vizsgálatot (A) esetben a teljes kohorszban végeztük (n=216), (B) esetben csak a bakteriális fertőzésben szenvedő betegcsoportban (n=75).

A presepsin diagnosztikus pontossága a betegség súlyosságától függően

Előrehaladott Child-Pugh stádiumokban és veseelégtelenségben a presepsin-szint kevésbé volt képes a bakteriális fertőzések elkülönítésére/azonosítására. A presepsin specificitása alacsonyabb volt Child-Pugh B és C stádiumban, mint Child-Pugh A stádium esetén (74% vs. 96%), míg a szenzitivitásbeli eltérés valamivel kisebb volt (58% vs. 70%). Hasonló jelenség volt megfigyelhető, amikor a presepsin hatékonyságát a veseelégtelenség (VE) jelenlététől függően vizsgáltuk (specificitás VE- vs. VE+: 87% vs. 46%; szenzitivitás VE- vs. VE+: 86% vs. 49%).

A presepsin-szint összefüggése a fertőzések epizódok rövidtávú halálzárával

A 75 bakteriális fertőzésben szenvedő beteg közül 20 beteg (27,4%) halt meg az első 28 napban. A nem-túlélőkben a kiindulási plazma presepsin-szint szignifikánsan magasabb volt, mint a túlélőkben (2323 [1172-3688] vs. 852 [549-1451] pg/mL, $p < 0,001$). A presepsin hatékonyan azonosította a nem-túlélő betegcsoportot (AUROC [95%CI]: 0,76 [0,64-0,85]), a legjobb küszöbérték 1277 pg/mL volt. A 28 napos halálzárási arány szignifikánsan magasabb volt azon betegekben, akiknél a presepsin-szint meghaladta ezt az értéket (46,9% vs. 11,6%, $p < 0,001$). A három akut fázis fehérje optimális küszöbértékei és a hozzájuk tartozó szenzitivitás, specificitás, a PPV és a NPV értékek a nem-túlélő betegek azonosítására vonatkozóan a **3. táblázatban** láthatók.

Változó	küszöb- érték	AUROC [95%CI]	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)
Presepsin (pg/mL)	1277	0,76 [0,64-0,85]	75,0	69,1	46,9	88,4
PCT (μ mol/L)	0,48	0,87 [0,77-0,93]	90,0	74,6	56,2	95,3
CRP (mg/L)	39,6	0,74 [0,63-0,84]	75,0	74,6	51,7	89,1

3. táblázat: A presepsin, procalcitonin és CRP teljesítményének jellemzése a rövid távú halálzárási azonosítására vonatkozóan ($n=75$).

Egyváltozós logisztikus regressziós vizsgálattal az emelkedett presepsin-szintet bakteriális fertőzés jelenlétében – a CRP-hez és PCT-hez hasonlóan - a rövidtávú halálozás rizikófaktorának találtuk (OR [95%CI]: 3,59 [1,65–7,84], $p=0,001$). A többváltozós logisztikus regresszióban azonban a presepsin már nem bizonyult független rizikófaktornak, miután korrigáltunk a MELD pontszámra és a fehérvérsejtszámra (OR: 1,61 [0,65–3,97], $p=0,303$). A PCT volt az egyetlen akut fázis fehérje, amely ebben a modellben a rövidtávú mortalitás független rizikótényezőjének bizonyult (OR: 1,81 [1,09–3,01], $p=0,022$) (**4. táblázat**).

	Bináris logisztikus regresszió							
	Egyváltozós		Többváltozós					
	OR (95% CI)	P- érték	OR (95% CI) ¹	P- érték	OR (95% CI) ²	P- érték	OR (95% CI) ³	P- érték
ln(Presepsin)	3,59 (1,65-7,84)	0,001	1,90 (0,81-4,43)	0,138	2,91 (1,28-6,64)	0,011	1,61 (0,65-3,97)	0,303
ln(PCT)	2,54 (1,55-4,16)	<0,001	1,89 (1,14-3,14)	0,014	2,33 (1,42-3,83)	0,001	1,81 (1,09-3,01)	0,022
ln(CRP)	2,17 (1,23-3,81)	0,007	1,73 (0,93-3,21)	0,081	1,84 (1,03-3,31)	0,040	1,56 (0,81-2,99)	0,180

4. táblázat: A presepsin, procalcitonin és a CRP összefüggése a rövid távú (28 napos) halálozással. 1:korrigálva a MELD pontszámra, 2: korrigálva a fehérvérsejt számra 3: korrigálva a MELD pontszámra és a fehérvérsejtszámra.

Az összefüggések 1 \log_e egység növekedésre vannak megadva.

Vizsgált betegpopuláció – sCD163

Klinikai adatbázisunkat és a rendelkezésre álló széruminutákat használva összesen 193 ambuláns és 185 akut dekompenzáció miatt hospitalizált betegünk esetét tudtuk bevonni ebbe a vizsgálatba. Részletes klinikai adataikat az **5. táblázat**-ban foglaltuk össze. A teljes beteg kohorszban a sCD163 szérumszintjének terjedelme két nagyságrendet ölelt fel (279-28818 ng/ml) és magasabb volt az egészségesekben mért értékekhez képest (medián [IQR]: 3852 ng/ml [2265–6542] vs. 1104 ng/ml [863–

1438], $p < 0,001$). A sCD163 emelkedő tendenciát mutatott a Child-Pugh stádiumoknak megfelelően (Child-Pugh A: 2984 [1839–4999], Child-Pugh B: 3838 [2392–6432] és Child-Pugh C: 5917 [3235–8266] ng/ml, $p < 0,001$).

		Összes beteg n=378	Ambuláns betegek n=193	Akut dekompenzáció n=185
Nem (férfi/nő)		205/173	93/100	112/73
Életkor (évek) ^a		56 (50-64)	55 (49-63)	58 (51-65)
Etiológia, n (%)	Alkohol	244(64,5)	99 (51,3)	146 (78,9)
	Vírus	111 (29,4)	78 (40,4)	30 (16,2)
	Egyéb	23 (6,1)	16 (8,3)	9 (4,9)
Child-Pugh n (%)	A	135 (35,7)	113 (58,6)	22 (11,9)
	B	147 (38,9)	66 (34,2)	81 (43,8)
	C	96 (25,4)	14 (7,2)	82 (44,3)
MELD pontszám ^a		14 (10-18)	11 (8-14)	16 (12-21)
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) ^a		33 (18-70)	26,2 (15-43)	52,5 (26-108)
Albumin (g/L) ^a		32 (27-39)	38 (32-43)	28 (24-32)
INR ^a		1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,1-1,4)	1,4 (1,2-1,7)
Ascites, n (%)		192 (50,8)	61 (31,6)	139 (75,1)
Hepatocelluláris karcinóma, n (%)		41 (10,8)	22 (11,4)	19 (10,3)
Társbetegségek, n (%)		191 (50,5)	91 (47,5)	100 (54,1)

^a medián, IQR (25-75 percentilis)

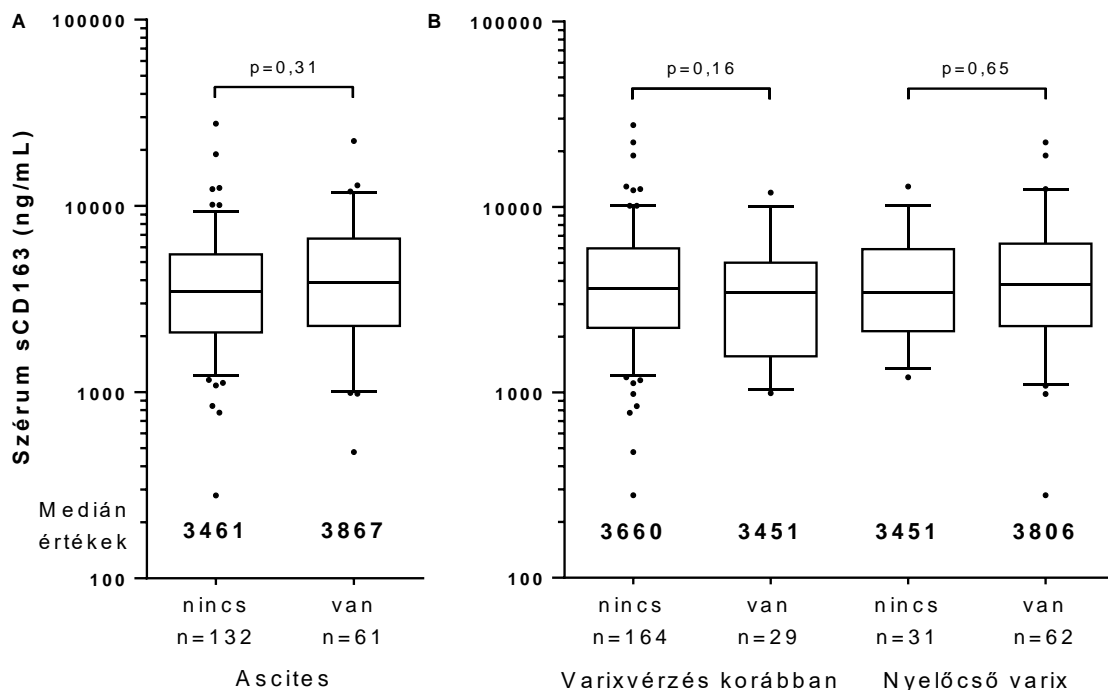
5. táblázat: A vizsgálat betegpopuláció jellemzése az sCDS163 vizsgálatban.

A sCD163 emellett számos gyulladást jelző, valamint vese- és májfunkciós laboratóriumi paraméterrel mutatott gyenge-közepes fokú, de szignifikáns korrelációt, mely rendre megfigyelhető volt a különböző alcsoportokban is **6. táblázat**.

Ambuláns betegeinkben (n=193) azt találtuk, hogy sem az ascites jelenléte (**4A ábra**), sem pedig az anamnézisben szereplő varixvérzés, vagy a nyelőcső varixok jelenléte nem befolyásolta a sCD163 szintjét (**4B ábra**).

	Összes beteg		Ambuláns betegek		Akut dekompenzáció		Bakteriális fertőzés	
	rho	p-érték	rho	p-érték	rho	p-érték	rho	p-érték
Fehérvérsejt	0,12	0,027	-0,06	0,473	0,17	0,021	0,22	0,026
CRP	0,13	0,016	-0,08	0,284	0,19	0,008	0,13	0,213
Kreatinin	0,05	0,371	-0,03	0,716	0,09	0,212	0,17	0,103
Bilirubin	0,33	<0,001	0,19	0,008	0,41	<0,001	0,39	<0,001
Albumin	-0,31	<0,001	-0,37	<0,001	-0,23	0,002	-0,29	0,004
INR	0,27	<0,001	0,19	0,009	0,30	<0,001	0,36	<0,001
Child-Pugh	0,32	<0,001	0,26	0,001	0,37	<0,001	0,34	0,001
MELD	0,30	<0,001	0,15	0,040	0,40	<0,001	0,41	<0,001
GPT	0,35	<0,001	0,38	<0,001	0,31	<0,001	0,20	0,061
GOT	0,20	<0,001	0,19	0,008	0,23	0,002	0,07	0,493
Thrombocyta	-0,12	0,020	-0,20	0,007	-0,05	0,524	-0,08	0,455
sCD14	-0,19	0,002	-0,15	0,086	-0,21	0,012	-0,22	0,022

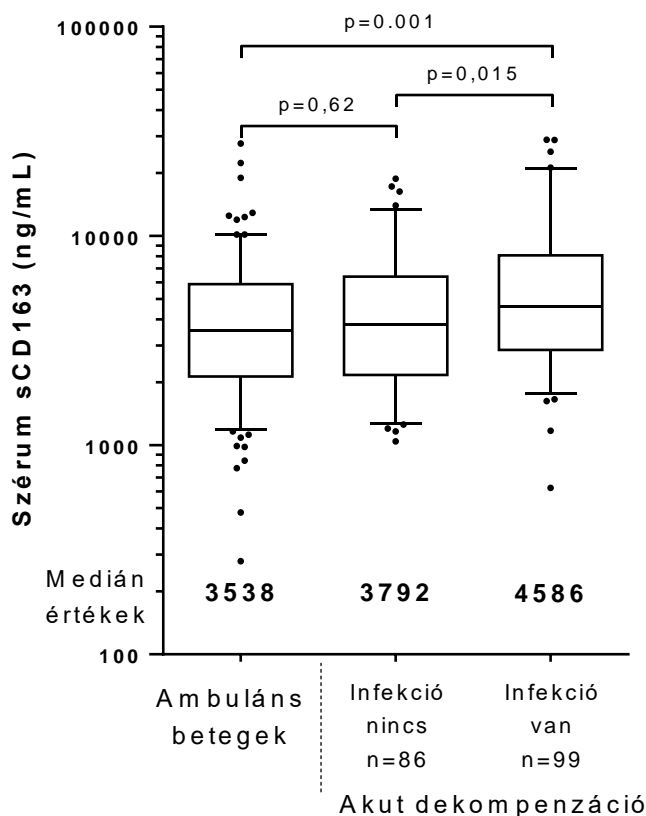
6. táblázat: A sCD163 non-parametrikus korrelációja gyulladássos laboratóriumi paraméterekkel és a májfunkciós tesztekkel.



4. ábra: A szérum sCD163 szintjeinek eloszlása a portális hypertonia szövődményeinek kialakulása (A) ascites, (B) nyelőcső varixok*, vagy varixvérzés szerint. * Akiknél a beválasztáskor két éven belül történt panendosopia.

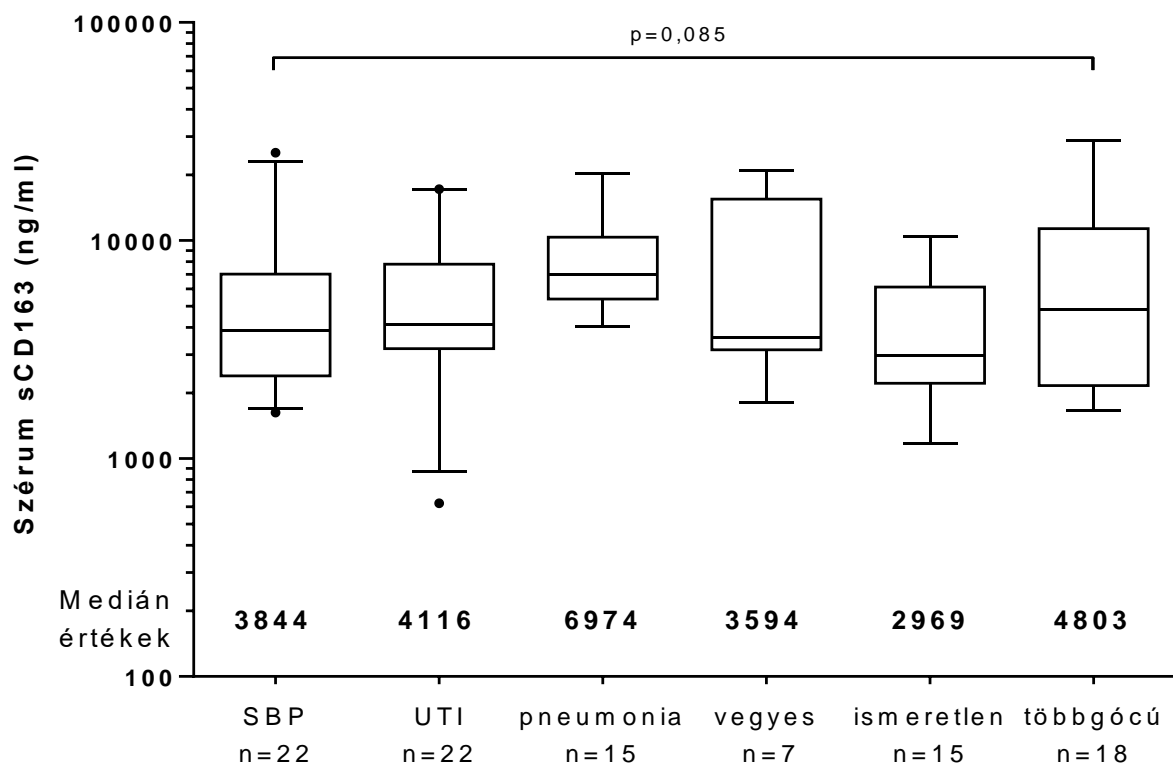
sCD163 az akut dekompenzáció során

A sCD163 szintje magasabb volt AD során, mint ambuláns betegeinkben, de csak bakteriális fertőzés jelenlétében (n=99) (**5. ábra**) Ezt a megfigyelést intra-individuális vizsgálatokkal is meg tudtuk erősíteni. Harminchárom esetben állt rendelkezésünkre olyan párminta a szerológiai mintáink között, amikor az ambuláns vérvételt követően egy bakteriális fertőzéses epizód alkalmával is történt mintavételezés (ambuláns: 3210 [2024–7364] vs. AD-INF: 5119 [2940–9761], $p=0,038$). A mintavételek között eltelt idő 220 (IQR: 48-999) nap volt. Kontrol csoportként olyan ambuláns betegek adatait használtuk (n=59), akiktől későbbi ambuláns vizit kapcsán (eltelt napok száma: 261 [113–1046]) történt az ismételt mintavétel. Azt találtuk, hogy ebben az esetben a sCD163 nem mutatott emelkedést (3200 [2304–5517] vs. 3857 ng/ml [2477–5669], $p= 0,72$).



5. ábra: A szérumsCD163 szintjeinek eloszlása akut dekompenzáció során a bakteriális fertőzések jelenlététől függően.

Ennek megfelelően a 99 bakteriális fertőzéssel járó AD esetét értékeltük tovább. A bakteriális fertőzések megoszlása a következő volt: 22,2% spontán bakteriális peritonitis, 15,2% tüdőgyulladás, 22,2% húgyúti fertőzés, 7,1% egyéb, 15,2%-ban pedig a fertőzés eredete nem volt tisztázható. Az esetek közel ötödében (18,2%) a bakteriális fertőzés több gócu volt. A pozitív mikrobiológiai eredménnyel alátámasztott esetekben a baktériumok 52,6%-a Gram-negatív, míg 47,4%-a Gram-pozitív volt. A sCD163 szintje nem függött sem a fertőzés helyétől, sem a baktériumok Gram-típusától (**6. ábra**). Az akut dekompenzáció során bakteriális fertőzés esetén gyakrabban figyeltük meg a szervéltelenségek társulását (29,3% vs.15,1%, $p=0,022$), ezzel volt egybehangzó a jelentősen magasabb MELD pontszám is (AD-INF: 17 [14–22] vs. AD-NONINF: 14 [11–20], $p=0,005$). Ennek megfelelően a sCD163 magasabb értéket mutatott a szervéltelenséggel, azaz ACLF-rel komplikált fertőzésekben (INF-ACLF: 7233 [3864–11643] vs. INF-NON-ACLF: 3864 [2700–7031], $p=0,003$).



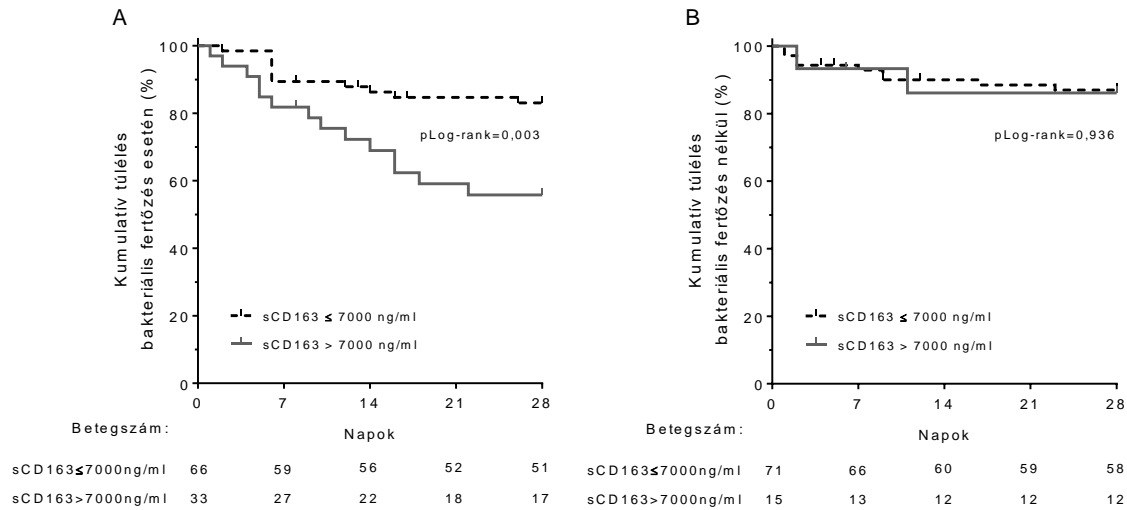
6. ábra: A szérumsCD163 szintjeinek eloszlása a bakteriális fertőzés lokalizációjától függően.

A sCD163-szint összefüggése a fertőzések epizódok rövidtávú halálózásával

A 99 bakteriális fertőzésben szenvedő beteg közül 25 beteg (25%) halt meg az első 28 napban. A felvételnél mért sCD163 szint jelentősen magasabb volt azokban, akik 28 napon belül elhunytak, mint a túlélőkben (7233 ng/ml [3594–10337] vs. 4045 [2700–7355], $p=0,029$). Hasonló különbséget figyeltünk meg a MELD pontszám (24 [20–33] vs. 16 (12–20), $p<0,001$), a CRP (51 mg/L [33–93] vs. 26 mg/L [13–47] $p=0,001$) és a fehérvérsejt szám (12,1 G/L [6,3–15,4] vs. 7,2 G/L [5,1–10,1], $p=0,014$) esetében is. ROC analízissel megvizsgáltuk, hogy a sCD163, a MELD pontszám és a CRP milyen hatékonysággal azonosítja a nem-túlélő betegcsoportot. A sCD163 és a CRP esetében hasonló eredményt kaptunk (AUROC [95%CI]: 0,65 [0,54–0,74] vs. 0,73 [0,63–0,81], $p=0,31$), de mindketten alulmaradtak a MELD pontszámmal összehasonlítva (0,83 [0,74–0,90], $p<0,01$ mindkét összehasonlításban). A túlélőket és nem-túlélőket legjobban elválasztó küszöbértéket Youden módszere szerint 7000 ng/ml értéknél határoztuk meg (szensitivitás: 56,5%, specificitás: 72,9%, NPV: 83,1%, PPV: 41,2%). A CRP-hez és a MELD pontszámhoz tartozó jellemző értékeket a **7. táblázatban** foglaltuk össze. Kaplan-Meier görbe segítségével ábrázoltuk a betegek túlélését a sCD163 értékének megfelelően. Azt találtuk, hogy a magas sCD163 szint csak bakteriális fertőzés esetén járt magasabb halálózással (**7. ábra**).

	AUROC	küszöbérték	Szenszitivitás	Specificitás	PPV	NPV
sCD163 ng/mL	0,65 (0,54-0,74)	>7000	56,5 (34,9-75,6)	72,9 (62,8-83,8)	41,2 (25,5-60,8)	83,1 (72,1-91,4)
CRP mg/L	0,73 (0,63-0,81)	>30	84,0 (63,9-95,5)	63,51 (51,5-74,4)	43,7 (29,5-58,8)	92,2 (81,0-97,9)
MELD pontszám	0,83 (0,76-0,90)	>21	70,8 (48,9-87,4)	82,4 (71,8-90,3)	56,7 (37,4-74,5)	89,7 (79,9-95,8)

7. táblázat. A CRP, a MELD és a sCD163 hatékonyságának elemzése a 28 napos halálózás előrejelzésében. Az adatok megadása a 95%-os megbízhatósági tartomány feltüntetésével történt.



7. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék akut dekompenzációban a bakteriális fertőzések jelenlététől függően. (A) Bakteriális fertőzés esetén és magas sCD163 szint esetén a halálozás magasabb, mint alacsony sCD163, vagy bakteriális fertőzés hiánya esetén.

Az egyváltozós Cox-regresszióban a magasabb sCD163 szérumszinttel rendelkező, bakteriális fertőzésben szenvedő betegeknek jelentősen nagyobb volt a halálozási esélye (HR: 3,04 [1,38–6,71], $p=0,006$). Bakteriális fertőzés esetén ezen felül a nem-alkoholos eredetű cirrhosis, a társbetegségek, a betegség aktuális súlyossága, illetve a magas pro-inflammatorikus laboratóriumi paraméterek (CRP, fehérvérsejt szám) mutattak még összefüggést a rövid távú halálozással (**8. táblázat**).

Többváltozós Cox regresszióval vizsgáltuk a fenti tényezők egymástól való függetlenségét. Azt találtuk, hogy a klinikai és a laboratóriumi paraméterektől függetlenül is, a magas sCD163 szint a rövid távú halálozás rizikótényezője maradt (HR: 2,96 [1,27–6,95], $p=0,012$). A CRP becslő értéke azonban nem bizonyult függetlennek a többi változótól (**8. táblázat**).

A regressziós táblázat értelmezéséhez a legfontosabb adatok grafikus megjelenítésével kívántunk segítséget nyújtani. A becsült halálozási esélyt a **8. ábrán** mutatjuk be a MELD pontszám, a fehérvérsejt szám és a sCD163 értékei szerint.

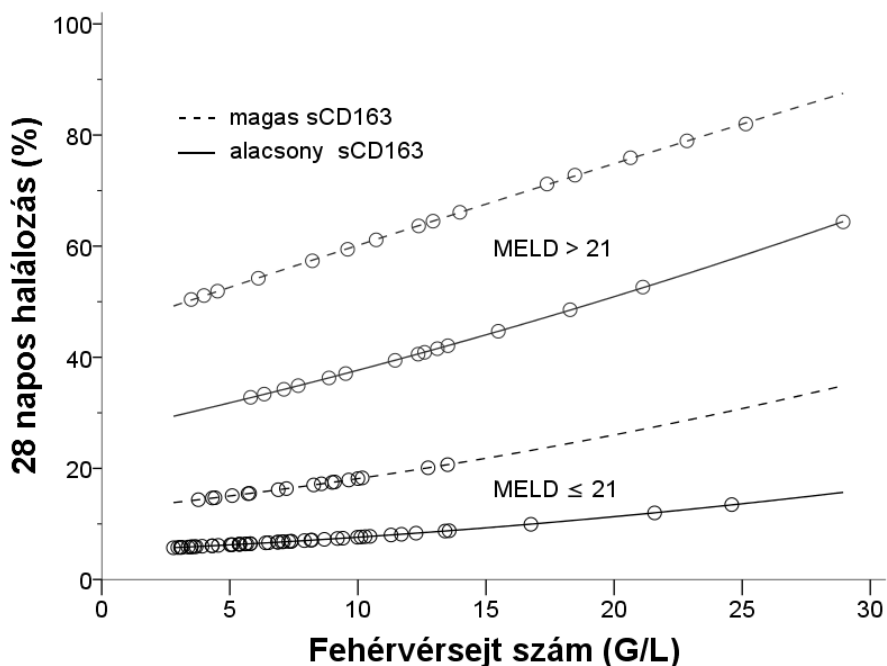
Változók		28 napos halálozás % (n)		Egyváltozós model		Többváltozós model			
				HR (95%CI)	p-érték	HR (95% CI)	p-érték	LRT χ^2	p-érték
Életkor	≤65	25	(18/72)	ref.					
	>65	26	(7/27)	0,99 (0,41-2,38)	0,99				
Nem	nő	21	(9/43)	ref.					
	férfi	29	(16/56)	1,40 (0,62-3,18)	0,42				
Etiológia	alkohol	20	(16/81)	ref.					
	egyéb	50	(9/18)	3,18 (1,40-7,22)	0,006	4,18 (1,6-10,94)	0,004	7,98	0,005
Társbetegség	nincs	15	(7/48)	ref.					
	van	35	(18/51)	2,67 (1,12-6,40)	0,03	4,48 (1,57-12,8)	0,005	8,84	0,003
Ascites	nin	25	(3/12)	ref.					
	van	25	(22/87)	0,97 (0,29-3,24)	0,96				
AD az előző 6 hónapban	nincs	21	(12/58)	ref.					
	van	32	(13/41)	1,53 (0,70-3,35)	0,29				
MELD^a	≤21	10	(7/68)	ref.					
	>21	57	(17/30)	7,46 (3,1-18,1)	<0,001	5,27 (2,08-13,3)	<0,001	13,65	<0,001
CRP (mg/L)	≤30	8	(4/48)	ref.					
	>30	41	(21/51)	6,03 (2,06-17,6)	0,001	2,08 (0,5-8,53)	0,31	1,11	0,29
sCD163 (ng/mL)	≤7000	17	(11/61)	ref.					
	>7000	42	(14/33)	3,04 (1,38-6,71)	0,006	2,96 (1,27-6,95)	0,012	6,23	0,013
Fehérvérsejt szám^b				1,09 (1,03-1,15)	0,004	1,12 (1,04-1,20)	0,003	8,26	0,004

^a 1 esetben a MELD pontszám nem volt kiszámítható hiányzó albumin és kreatinin érték miatt. CI: megbízhatósági tartomány, LRT: likelihood ratio teszt, χ^2 : Chi-négyzet teszt, ref.: referencia kategória.

8. táblázat: Klinikai és laboratóriumi tényezők összefüggése a 28 napos mortalitással egy- és többváltozós Cox regresszióban.

MEGBESZÉLÉS

A vizsgálatunk első célja egy nemrég felismert, új gyulladáshoz társuló biomarker, a presepsin hatékonyságának vizsgálata volt a májcirrhosiszhoz társuló bakteriális fertőzések diagnosztikájában. Emellett annak összehasonlítása a rutinszerűen használt többi akut fázis fehérjével (CRP, PCT) egy, a mindennapos klinikai gyakorlatot tükröző betegpopulációban. Legjobb tudásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely a presepsin gyakorlati értékét vizsgálja ilyen körülmények között. Nagy betegpopulációt vizsgáltunk, amelyben az enyhétől a súlyosig számos fertőzéstípus előfordult. A betegek egyharmadának volt enyhe lefolyású fertőzése, ami döntően a húgyutakra lokalizálódott, míg a betegek egy másik alcsoportjának (32%) súlyos bakteriális fertőzése volt, azaz egy-vagy több hepatikus/extrahepatikus szervelégtelenséggel társult.



8. ábra: A sCD163 szint, a MELD pontszám és a fehérvérsejtszám együttes összefüggése a 28 napos halálozással.

Tanulmányunkban a bakteriális fertőzések diagnosztikájához a 844 pg/ml-es presepsin szint volt az ideális. Ez a diagnosztikus érték más betegcsoportokban némileg különbözik, a legtöbb közlemény nagyjából 400–600 pg/ml között határozta meg ezt az értéket [47,48]. Eredményeink szerint a presepsin meghatározása

önmagában valószínűleg nem lesz alkalmas a fertőzések detektálására, azonban a CRP-vel kombinálva mégis klinikailag hasznosnak tűnik két ok miatt is. Egyrészt ez a kombináció hatékonyabban azonosította a bakteriális fertőzéseket, mint a CRP önmagában (a szenzitivitás és az NPV 9 és 4 százalékkal növekedett). Másrészt a presepsin pontosabban tudta elkülöníteni a súlyos fertőzéseket az enyhébbektől, mint a CRP (AUROC: 0,85 vs. 0,66). Az utóbbi eredmény megfelel az irodalmi adatoknak, pl. *Zheng és mtsai.* által újonnan közölt metaanalízis végeredményének (8 tanulmány, 1757 eset), miszerint nem cirrhotikus betegekben a presepsin összesített AUROC értéke 0,82-nek adódott [49]. Emellett a kritikus állapotú cirrhotikus betegekben a CRP értékét is eredményünkhöz hasonlóan találták a bakteriális fertőzések megtalálásában (AUROC: 0,64) [20].

Ismert jelenség, hogy egyes akut fázis fehérjék szintje függ a fertőzést kiváltó patogének típusától. Ilyen például a PCT, vagy a mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), mely szignifikánsan magasabb volt septicus betegekben, ha a fertőzést Gram-negatív baktériumtörzs okozta [50–53]. Ennek oka részben az lehet, hogy a véráramban keringő citokinek szintjében szintén kimutatható különbség a patogének Gram festődése alapján. Például a Gram-negatív fertőzésekben az interleukin (IL)-6, a TNF-alfa vagy az IL-10 szintje jobban megemelkedett [54]. Ezzel szemben más APP szintjei – mint pl. a CRP, a szolúbilis (s)CD14 vagy a szolúbilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (SuPAR) – nem mutatnak összefüggést a fertőzés Gram specificitásával [55–58]. Jelen tanulmányainkban a presepsin és a sCD163 szintje sem mutatott összefüggést a fertőző ágens Gram festődésével, ami egybevág más munkacsoportok eredményével is [59–61].

A vizsgálatunk második célja annak felmérése volt, hogy a presepsin mentes-e a klasszikus APP-re jellemző korlátoktól cirrhotikus betegekben. Munkacsoportunk egy korábbi tanulmányában arról számolt be, hogy a CRP és PCT diagnosztikus pontossága a fertőzések felderítésében előrehaladott májcirrhosis vagy ascites jelenléte esetén egyértelműen lecsökkent [6]. *Park és mtsai.* [7] is beszámoltak arról, hogy a májelégtelenség súlyosságának növekedésével egyre kisebb CRP emelkedés figyelhető meg véráramfertőzés esetén. Jelen tanulmányban a presepsin is a fentieknek megfelelően viselkedett. Mivel a presepsin nem elsősorban a májban termelődik, ezért ez a jelenség nem magyarázható a máj csökkent szintetikus képességével. A májcirrhosis egyik jellegzetessége a tartósan fennálló gyulladós állapot, amely fertőzés hiányában is kiválthatja az APP-k megemelkedését [62,63],

emiatt csökken elkerülhetetlenül azok diagnosztikus értéke előrehaladott májbetegség esetén. A krónikus gyulladás lehetséges okai közül a BT emelendő ki. Bakteriális transzlokációt gyakran leírnak májcirrhosishoz társuló súlyos májelégtelenség vagy ascites jelenléte esetén [64,65]. Feltételezhetően ez a folyamat magyarázza azt, hogy tanulmányunkban a presepsin-szintje a bakteriális fertőzésben nem szenvedő betegcsoportban is összefüggést mutatott az alapbetegség súlyosságával (Child-Pugh A: 361, Child-Pugh B: 530 és Child-Pugh C: 703 pg/mL, $p < 0,001$) vagy az ascites jelenlétével ($p < 0,001$). Illetve megmagyarázhatja azt is, hogy korábbi tanulmányokban miért volt magasabb a presepsin szintje cirrhosisban, mint egészséges egyéneknél [47,66].

Egy másik fontos, de sokszor nem kellően figyelembe vett kérdés a vesefunkció hatása az APP-k szintjére. Az akut vesekárosodás gyakori szövődménye a cirrhosisnak, amely a kórházi felvételt igénylő betegek akár 50%-ában is előfordulhat [67]. A presepsin pontos kiürülési mechanizmusa nem ismert, de tekintetbe véve alacsony molekulásúlyát (13kDa), valószínűleg glomeruláris filtrációt követően a proximális tubulus sejtjei által szívódik vissza és ott metabolizálódik [68]. Klinikai szempontból eddig kevés adat áll rendelkezésre a presepsin-szint és a vesefunkció összefüggéséről. *Nagata és mtsai.* [69] arról számoltak be, hogy a presepsin szintje a glomeruláris filtrációs ráta csökkenésével arányosan növekedett, és ez a jelenség a krónikus vesebetegek és a dialízisre szorulóknál esetében volt a legkifejezettebb. *Nakamura és mtsai.* [70] retrospektíven vizsgálták az intenzív osztályra kerülő szeptikus és nem szeptikus betegeket és azt találták, hogy a presepsin szintje markánsan magasabb volt veseelégtelenség és végstádiumú vesebetegség esetén. Ennek megfelelően mi is szignifikáns összefüggést találtunk a presepsin és a szérumban a kreatinin szintje között (Spearman's rho: 0,36, $p < 0,001$). Emellett veseelégtelen betegek esetében a presepsin szintje akkor is jelentősen emelkedett volt, ha nem volt bakteriális fertőzésük. Mindez arra utal, hogy a presepsin szint interpretációja külön odafigyelést igényel a veseelégtelenséggel járó AD során. Ezeknél a betegeknél valószínűleg külön küszöbértéket kell definiálni a fertőzések diagnosztizálásához.

A vizsgálatunk harmadik célja az volt, hogy megállapítsuk, a presepsin képes-e előrejelezni a halálozást a bakteriális fertőzés esetén. Ilyen irányú vizsgálatok cirrhosisban csak a CRP [17,18,71–83] és a PCT [84–88] vonatkozásában állnak rendelkezésre, és eredményeik nem mentesek az ellentmondásoktól. A **10. táblázatban** összefoglaltuk a rendelkezésre álló adatokat a CRP és PCT klinikai

jelentőségéről májcirrhosisban a rövid- és hosszútávú halálozás tekintetében. A legtöbb tanulmányban egyaránt szerepeltek ambuláns és AD miatt hospitalizált betegek, bakteriális fertőzéssel vagy anélkül. A vizsgálatok során gyakran egy populációként értékelték ezeket a különböző tulajdonságú betegcsoportokat, ami megnehezíti az adatok közvetlen összehasonlítását és a következtetések levonását.

Nemrégiben egy fontos megállapítás született a CANONIC vizsgálat kapcsán [89]. Az acute-on-chronic liver failure (ACLF) gyakran szisztémás gyulladással és markáns gyulladós válaszreakcióval jár, ez pedig rosszabb prognózist vetít előre. A magas fehérvérsejtszám a rövid távú halálozás független rizikótényezőjének bizonyult. Ez alapján joggal volt feltételezhető, hogy az APP-k szintjének növekedése – mint a felfokozott gyulladós válasz indikátora – cirrhotikus betegek bakteriális fertőzéseinek esetén magasabb rövidtávú halálozási kockázatot vetít majd előre. Saját adataink megerősítették, hogy azokban a betegekben, akiknél emelkedett PCT, CRP és presepsin értékeket találtunk, a halálozás szignifikánsan magasabb volt. Amikor azonban a betegség súlyossági fokát és a fehérvérsejtszámot is számításba vettük, az összefüggés csak a PCT vonatkozásában maradt szignifikáns, a CRP-re és a presepsinre nézve nem. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a PCT egy külön molekulacsaládhoz, az ún. „hormonkinék” közé tartozik [90]. Döntően különböző szervek neuroendokrin sejtjeiben termelődik, és a jelenléte azt tükrözi, hogy a pro-inflammatórikus válaszban nem csak egy, hanem számos szerv érintett [91]. A procalcitonin a gyulladós és fertőzőes állapot során a citokinekhez hasonlóan viselkedik, számos toxikus hatása van, mely káros lehet a szervezetre nézve. Ha szeptikus állatoknak intravénásan rekombináns PCT-t adtak, az a halálozás növekedésével járt, ugyanakkor ezt a hatást PCT ellenes antitest alkalmazásával ki lehetett védeni/vissza lehetett fordítani [92]. Ezzel szemben a presepsin termelődése a gyulladós reakció során a monocita/makrofág rendszer aktiválódásának a jele. A makrofágok élettani hatása pedig kettős: egyrészt a túlzott mértékű gyulladós citokintermeléssel szövetkárosodást okozhatnak, másrészt a gyulladás feloldásában játszott szerepük miatt aktivációjuk előnyös is lehet. Az előbbi folyamatot az úgynevezett M1, másnéven pro-inflammatórikus, az utóbbit M2-típusú, másnéven anti-inflammatórikus makrofágok irányítják lokális mikro környezeti szignálok, citokinek (pl. IL-10) jelenlétében [93].

A.

Szerző	Év	Folyóirat	Betegpopuláció	n	Kimenetel	Mértékegység	Érték
Reuken PA[80]	2013	Liver Int.	ascites	108	90 napos halálozás	AUROC	0,69 (0,59-0,79), p=0,001
Moreno JP[77]	2013	Liver Int.	nem szeptikus	95	1 éves halálozás	AUROC	0,71 (0,6-0,8), p<0,001
Mortensen C[78]	2012	Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.	alkoholos cirrhosis	45	hosszú távú halálozás (~6 év)	HR ^a	1,074 (1,001-1,153), p=0,046
Wiese S[82]	2014	Liver Int.	ambuláns	193	1 éves túlélés	HR	1,18, p=0,048 ^c
Lim TS[76]	2014	Plos One	SBP	75	30 napos halálozás	AUROC HR	0,64 (0,49-0,79), p=0,076 NA, p=0,064
Schwabl P[81]	2015	Liver Int.	SBP	168	30 napos halálozás	HR ^a	1,067 (1,004-1,134), p=0,037
Ha YE[73]	2011	Korean J. Intern. Med.	véráramfertőzés	202	30 napos halálozás	mg/L	túlélő vs. nem-túlélő ^b 37,8 vs. 34,3 mg/L, p=0,721
Cervoni JP[18]	2012	J. Hepatol.	Child-Pugh > 7	148	180 napos halálozás	AUROC HR ^{a,d}	0,63 (0,51-0,73), p=NA 2,73 (1,41-5,26), p=0,003
Di Martino V[72]	2015	Liver Transplant.	Child-Pugh > 7	109	90 napos halálozás	HR ^{a,d}	2,21 (1,03-4,76), p=0,042
Cervoni JP[71]	2016	Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.	Child-Pugh > 7	583	90 napos halálozás	HR ^{a,d}	1,69 (1,01-2,81), p=0,046
Park JK[79]	2015	J. Korean Med. Sci.	alkoholos cirrhosis akut dekompenzáció	409	30 napos túlélés	OR	„CRP >20 nem független prediktor”
Ximenes RO[83]	2016	Am. J. Emerg. Med.	akut dekompenzáció	149	kórházi halálozás	OR	OR: NA, p>0,100
Kwon JH[75]	2015	BMC Gastroenterol.	akut dekompenzáció	184	30 napos túlélés	OR	OR: NA, p=0,122
Lazzarotto C[17]	2013	Ann. Hepatol.	akut dekompenzáció	64	90 napos túlélés	mg/L	túlélő vs. nem-túlélő ^b 7 vs. 41 mg/L, p=0,026
Kronenberger B[74]	2012	BMC Med.	akut dekompenzáció + ambuláns betegek	120	hosszú távú túlélés (196+-165 nap)	HR	egyváltozós: 0,314 (0,141-0,702), p=0,005 többváltozós: ND, p=0,077

^a: MELD pontszámra korrigálva; ^b: medián értékek; ^c: nem szignifikáns a Logrank teszttel; ^d: CRP változása az első 15 napon NA: nincs adat

10.A táblázat: A CRP és a halálozás összefüggése az irodalomban cirrhotikus betegekben

B.

Szerző	Év	Folyóirat	Betegpopuláció	n	Kimenetel	Mértékegység	Érték
Lin S[88]	2015	J.Crit.Care	akut dekompenzáció	96	szepszis kórházi halálózása	AUROC	0,692
Kotecha H[87]	2013	Eur.J. Gastroenterol. Hepatol	cirrhosis + SIRS	100	kórházi halálozás	OR ^a	0,949 (0,868-1,037), p=0,249
Connert S[86]	2003	Z.Gastroenterol	kompensált és dekompenzált	100	60 napos halálozás	meghaltak száma	<0,58 vs. ≥0,58: 9,1% vs. 46,7%, p<0,001
Al-Dorzi HM[84]	2014	Clin. Lab	szeptikus sokk	45	28 napos halálozás	meghaltak száma	alacsony PCT vs. magas PCT: 80% vs. 77% p=0,61
Berres ML[85]	2009	Liver Int	kritikus állapotú	38	ITO halálozás	meghaltak száma	NA, p=n.s.

^a: MELD pontszámra korrigálva

10.B táblázat: A PCT és a halálozás összefüggése az irodalomban cirrhotikus betegekben

Éppen az utóbbi, M2 típusú makrofágokról hasad le aktivációjuk során a sCD163, a CD163 scavenger receptor szolúbilis formája. A sCD163 vérszintje jól korrelál bizonyos egyéb makrofág aktivációs markerekével, úgy mint a szolúbilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) vagy a szolúbilis mannóz receptor [33,94,95]. Más makrofág aktivációs markerekkel, mint a szolúbilis CD14 azonban nem mutat összefüggést [96]. Jelen tanulmányban azt találtuk, hogy a sCD163 és a sCD14 között gyenge inverz korreláció mutatható ki. Ennek az lehet az oka, hogy a sCD14-et a pro-inflammatórikus folyamatok egyik biomarkereként tartják számon a nemzetközi irodalomban. A sCD163 szerepét az elmúlt években kezdték vizsgálni cirrhosisban [40]. A sCD163 fokozott termelődése ismert jelenség cirrhosisban, és a néhány rendelkezésre álló tanulmány szerint a molekula szintje összefügg a betegség előrehaladott állapotával és a portális hipertóniával, bár utóbbi vonatkozásában az adatok némileg ellentmondásosak [37,38]. A sCD163 szintje pozitívan korrelált az invazív hemodinamikai vizsgálatokkal mért portális nyomással [38]. Érdekes módon ugyanakkor TIPS behelyezése után a portális nyomás esésével nem járt együtt a sCD163 szint csökkenése. Ugyanennek a dán munkacsoportnak egy későbbi tanulmánya [37] rávilágított arra, hogy a portális hipertónia és a sCD163 csak korai betegségstádiumokban korrelál egymással, előrehaladott esetben nem. A hemodinamikai vizsgálatoknak némileg ellentmondóan, a sCD163 szintje mások tanulmányában nem változott a nyelőcső varixok hiányától vagy meglététől függően, mint ahogy akut vérzés esetén sem [40]. Mi azt találtuk, hogy a sCD163 szint nem függött a varixok jelenlététől, illetve a korábbi vérzéses epizódoktól sem.

Mindemellett a sCD163 szérum szintjének változása a különböző AD epizódok során kevésbé ismert, és az sem teljesen tisztázott, hogy a molekula milyen prediktív értékkel bír a betegséggel összefüggő szövődmények, illetve a halálozás előrejelzésében. Beteganyagunk vizsgálata során azt találtuk, hogy a sCD163 szintje bakteriális fertőzések során emelkedett. Ez az összefüggést nem csak populáció szinten, hanem intra-individuális változások bemutatásával is igazolni tudtuk (n=33). Bebizonyítottuk továbbá, hogy a bakteriális fertőzés jelenléte az egyetlen olyan tényező, amely szignifikánsan befolyásolja a sCD163 szintjét AD epizódok során. Azt is kimutattuk, hogy a fertőzéses epizód súlyossága egyenes arányban állt a sCD163 szintjével. Ez az eredmény összhangban áll *Møller és mtsai.* egy korai tanulmányában [33] közölt eredményekkel, miszerint *Pneumococcus* fertőzés során nem-cirrhosisos

betegekben a sCD163 szintje magasabb volt szervelégtelenség társulása esetén.

Vizsgálatunkban elsőként mutattuk be [97], hogy cirrhosisban bakteriális fertőzés esetén az emelkedett sCD163 szint (>7000 ng/mL) összefüggésben áll a 28-napos halálozással. Magas sCD163 szint esetén a betegek közel fele meghalt, míg ez az érték csak 16% volt alacsony sCD163 szint mellett. A magas sCD163-mal járó halálozási rizikó (HR: 2,96) mértéke nagyon hasonlított, ahhoz amit *Zimmermann és mtsai.* találtak emelkedett suPAR esetén (HR: 3,05), mely a makrofágok aktivációjának egy másik elfogadott markere [98]. Ezen felül a sCD163 független rizikófaktornak bizonyult, akkor is, ha korrigáltunk a betegség súlyosságára (MELD pontszám), és a pro-inflammatorikus válasz mértékére (CRP, fehérvérsejtszám) is. A miénkhez hasonló következtetésre jutottak *Albillos és mtsai.* egy nemrég publikált összefoglaló közleményben [99], miszerint a fokozott anti-inflammatorikus válasz – melyet az interleukin-10, interleukin-6 [100], a szolúbilis tumor nekrozis faktor- α receptor (sTNFR) [101] és a csökkent monocita HLA-DR expresszió [31] jelzett -, jelentős módon rontja a túlélést májcirrhosisban. Ezekben a vizsgálatokban az anti-inflammatorikus válaszreakció különböző markereihez társuló mortalitási kockázat nagyjából megegyezett azzal, amit mi is találtunk a sCD163 vonatkozásában.

A túlzott anti-inflammatorikus válasz káros, vagy akár végzetes hatása azzal magyarázható, hogy ebben az esetben a szervezet a különféle kórokozókkal szemben kevésbé képes védekező reakciót kifejteni. *Bernsmeier és mtsai.* egy friss közleményben világítottak rá a CD163^{high} monociták/makrofágok szerepére ebben a folyamatban. Bemutatták azt is, hogy a kórokozókkal szembeni csökkent immunválasz helyreállítható az anti-inflammatorikus (CD163^{high}-MERTK pozitív) monociták *in vitro* modulálásával [32].

Bakteriális infekció során a legesendőbb, intenzív osztályos ellátást és monitorozást igénylő betegek pontos és korai kiszűrése életbevágóan fontos a mindennapi klinikai gyakorlatban [22]. Eredményeink tükrében, figyelembe véve mások eredményeit is, kórélettani szempontból nézve lenne létjogosultsága egy, a megváltozott anti-inflammatorikus folyamatokat reprezentáló biomarker beillesztésének a halálozás jelenlegi prediktív modelljeibe és erre a szerepre a sCD163 is ígéretes jelölt lehet. Jelen tanulmányunk azonban jórészt exploratív célzatú volt és a bakteriális fertőzésben szenvedő betegek viszonylagos kis száma (n=99), valamint a vizsgálat egycentrumos mivolta nem tette lehetővé ilyen modell

létrehozását. Cirrhosisban a jelenleg használt rövidtávú halálozási modellek többcentrumos, nagy betegszámú vizsgálatok alapján születtek [102,103].

A mi egyszeri mérésen alapuló vizsgálataink nem tették lehetővé, hogy a sCD163, vagy akár a presepsin időbeli kinetikájának jelentőségét elemezzük, akár a bakteriális fertőzések diagnosztikájában, akár ezen epizódok prognózisában. Ez kétségtelenül korlátja vizsgálatainknak.

Összefoglalva tehát, adataink arra utalnak, hogy a presepsin egy ígéretes biomarker a májcirrhosisban szenvedő betegek bakteriális fertőzéseinek diagnosztikájában, melynek használata javíthatja a CRP diagnosztikus képességét és hozzásegíthet a fertőzések súlyosságának pontosabb megítéléséhez. A presepsin hatékonysága a fenti klinikai környezetben megegyezett a PCT-ével. A presepsin diagnosztikus pontossága azonban a betegség előrehaladottabb stádiumaiban vagy veseelégtelenség jelenlétében lecsökken. Mindezeket túl a presepsin nem alkalmas a májcirrhosishoz társuló bakteriális fertőzések rövidtávú kórlefolyásának előrejelzésére. Ezzel ellentétben a sCD163 ebben a betegpopulációban a korai halálozás rizikótényezőjének bizonyult, függetlenül a betegség súlyosságától és a gyulladással válaszreakció mértékétől, mely támogatja azt a nézetet, miszerint a túlzott mértékű anti-inflammatórikus immunválasznak összességében káros hatása van.

FŐBB ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- 1) Májcirrhosisban szenvedő betegekben először számoltunk be az irodalomban a presepsinről, mint lehetséges biomarkerről, a bakteriális fertőzések diagnosztikájában.
- 2) A presepsin bakteriális fertőzések során májcirrhosisban megemelkedik és emelkedésének mértéke összefüggést mutat a fertőzés súlyosságával. Szerveletelenséggel szövődött fertőzések során a presepsin szint szignifikánsan magasabb, mint annak hiányában.
- 3) A presepsin a C-reaktív protein diagnosztikus hatékonyságát javítja a bakteriális fertőzések során májcirrhosisban.
- 4) A presepsin diagnosztikus hatékonysága a súlyos infekciók azonosításában megegyezik a PCT-vel és egyértelműen jobb a CRP-hez képest.
- 5) A presepsin diagnosztikus hatékonysága azonban előrehaladott májbetegségben és egyes betegség-specifikus szövődmények jelenlétében, mint például veseelégtelenség csökken.
- 6) A makrofág eredetű, anti-inflammatórikus szolúbilis CD163 molekula emelkedett szintje, bakteriális fertőzések során a rövidtávú halálozás független kockázati tényezője.

KUTATÁSI ÖSZTÖNDÍJAK

Tornai Tamás az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásában részesült (2016 IV/3). A kutatási tervek támogatásban részesültek: Belső Kutatási Pályázat (Debreceni Egyetem OEC, [RH/885/2013]), OTKA Kutatási Pályázat (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, [K115818/2015/1]) által.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Központi Statisztikai Hivatal. Halálozások a gyakoribb halálokok szerint (1990–2012) [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 17]; at <http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnh001.html>
2. World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Glob. status Rep. alcohol [Internet]. 2014; :1–392.doi:entity/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index.html
3. Mackenbach JP, Kulhánová I, Bopp M, Borrell C, Deboosere P, Kovács K, et al. Inequalities in Alcohol-Related Mortality in 17 European Countries: A Retrospective Analysis of Mortality Registers. PLOS Med. [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 17]; 12:e1001909.
4. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology [Internet]. 2010; 139:1246–56, 1256–5.
5. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N. Engl. J. Med. 1999; 340:448–454.
6. Papp M, Vitalis Z, Altörjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. Liver Int. [Internet]. 2012; 32:603–11.
7. Park WB, Lee K-D, Lee CS, Jang HC, Kim H Bin, Lee H-S, et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2005; 51:227–230.
8. Angeli P, Tonon M, Pilutti C, Morando F, Piano S. Sepsis-induced acute kidney injury in patients with cirrhosis. Hepatol. Int. 2016; 10:115–123.
9. Westhuyzen J, Healy H. Review: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. Ann. Clin. Lab. Sci. 2000; 30:133–143.
10. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J. Clin. Invest. 1993; 91:1351–1357.
11. Lu X-L, Xiao Z-H, Yang M-Y, Zhu Y-M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Nephrol. Dial. Transplant. 2013; 28:122–129.
12. Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. Korean J. Intern. Med. 2015; 30:198–204.
13. El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, Sugar AM. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. Open forum Infect. Dis. 2014; 1:ofu068.
14. Caldini A, Chelazzi C, Terreni A, Biagioli T, Giannoni C, Villa G, et al. Is procalcitonin a reliable marker of sepsis in critically ill septic patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration with “high cut-off” membranes (HCO-CVVHDF)? Clin. Chem. Lab. Med. 2013; 51:e261-3.
15. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. Ann. Gastroenterol. Q. Publ. Hell. Soc. Gastroenterol. 2014; 27:113–120.
16. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J. Hepatol. 2014; 60:197–209.
17. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. Ann. Hepatol. 2013; 12:599–607.
18. Cervoni J-P, Thevenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. J. Hepatol. 2012; 56:1299–1304.
19. Li C-H, Yang R-B, Pang J-HS, Chang S-S, Lin C-C, Chen C-H, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. Acad. Emerg. Med. 2011; 18:121–126.
20. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent J-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. J. Lab. Clin. Med. 2005; 146:347–351.
21. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. Intensive Care Med. 2000; 26:1082–1088.
22. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. J. Hepatol. [Internet]. 2014; 60:1310–1324.
23. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens Y-E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. Clin. Chim. Acta. 2015; 450:97–103.
24. Dupuy A-M, Philippart F, Pean Y, Lasocki S, Charles P-E, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. Ann. Intensive Care. 2013; 3:22.
25. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis. Ther. Clin. Risk Manag. 2015; 11:1027–1033.
26. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10:e0133057.
27. Etzerodt A, Maniecki MB, Møller K, Møller HJ, Moestrup SK. Tumor necrosis factor α -converting enzyme (TACE/ADAM17) mediates ectodomain shedding of the scavenger receptor CD163. J. Leukoc. Biol. 2010; 88:1201–1205.
28. Møller HJ. Soluble CD163. Scand. J. Clin. Lab. Invest. [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 9]; 72:1–13.
29. Fabrick BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. Immunobiology

- [Internet]. 2005 [cited 2014 Dec 4]; 210:153–160.
30. Possamai LA, Thursz MR, Wendon JA, Antoniadou CG. Modulation of monocyte/macrophage function: A therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure. *J. Hepatol.* [Internet]. 2014; 61:439–445.
 31. Berry PA, Antoniadou CG, Carey I, McPhail MJW, Hussain MJ, Davies ET, et al. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. *Intensive Care Med.* 2011; 37:453–460.
 32. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ, et al. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 21]; 148:603–615.
 33. Møller HJ, Moestrup SK, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, et al. Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: Prediction of survival by soluble CD163. *Crit. Care Med.* 2006; 34:2561–2566.
 34. Kjærgaard AG, Rødgaard-Hansen S, Dige A, Krog J, Møller HJ, Tønnesen E. Monocyte expression and soluble levels of the haemoglobin receptor (CD163/sCD163) and the mannose receptor (MR/sMR) in septic and critically ill non-septic ICU patients. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 17]; 9:e92331.
 35. Gaïni S, Pedersen SS, Koldkjær OG, Pedersen C, Moestrup SK, Møller HJ. New immunological serum markers in bacteraemia: Anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 151:423–431.
 36. Ingels C, Møller HJ, Hansen TK, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Circulating levels of the shed scavenger receptor sCD163 and association with outcome of critically ill patients. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 17]; 33:619–629.
 37. Grønbaek H, Sandahl TD, Mortensen C, Vilstrup H, Møller HJ, Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2012 [cited 2014 Oct 23]; 36:173–180.
 38. Holland-Fischer P, Grønbaek H, Sandahl TD, Moestrup SK, Riggio O, Ridola L, et al. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS. *Gut* [Internet]. 2011 [cited 2014 Oct 19]; 60:1389–1393.
 39. Sandahl TD, Grønbaek H, Møller HJ, Støys S, Thomsen KL, Dige AK, et al. Hepatic macrophage activation and the LPS pathway in patients with alcoholic hepatitis: a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 17]; 109:1749–1756.
 40. Waidmann O, Brunner F, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 58:956–961.
 41. Papp M, Sipeki N, Vitalis Z, Tornai T, Altorjay I, Tornai I, et al. High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* [Internet]. 2013; 59:457–466.
 42. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003; 38:258–266.
 43. Ferenci P. Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* [Internet]. 2002; 35:716–721.
 44. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs a K, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* [Internet]. 1998; 28:868–880.
 45. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J. Hepatol.* [Internet]. 2015; 62:S131–S143.
 46. Liu L, Forman S, Barton B. Fitting Cox Model Using PROC PHREG and Beyond in SAS. In: *SAS Global Forum 2009 Statistics and Data Analysis.* 2009. p. 1–10.
 47. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother. Off. J. Japan Soc. Chemother.* 2011; 17:764–769.
 48. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit. Care.* 2013; 17:R168.
 49. Zheng Z, Jiang L, Ye L, Gao Y, Tang L, Zhang M. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care.* 2015; 5:48.
 50. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS.* 2015; 123:740–748.
 51. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis. Markers.* 2015; 2015:701480.
 52. Brodska H, Malickova K, Adamkova V, Benakova H, Stastna MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin. Exp. Med.* 2013; 13:165–170.
 53. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect. Dis.* 2008; 8:38.
 54. Xu X-J, Tang Y-M, Liao C, Song H, Yang S-L, Xu W-Q, et al. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2013; 39:319–326.

55. Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.* 2011; 270:32–40.
56. Gaini S, Pedersen SS, Koldkaer OG, Pedersen C, Moestrup SK, Moller HJ. New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 151:423–431.
57. Burgmann H, Winkler S, Locker GJ, Presterl E, Laczika K, Staudinger T, et al. Increased serum concentration of soluble CD14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 80:307–310.
58. Tornai T, Vitalis Z, Sipeki N, Dinya T, Tornai D, Antal-Szalmas P, et al. Macrophage activation marker, soluble CD163 is an independent predictor of short-term mortality in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Liver Int.* 2016; doi:10.1111/liv.13133
59. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother. Off. J. Japan Soc. Chemother.* 2012; 18:891–897.
60. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, Garcia-De La Torre A, De La Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54:163–168.
61. Plesko M, Suvada J, Makohusova M, Waczulikova I, Behulova D, Vasilenkova A, et al. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients. *Neoplasma.* 2016; 63.
62. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya J-L, Calleja J-L, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003; 37:208–217.
63. Marquez M, Fernandez-Gutierrez C, Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Brun F, Rodriguez-Ramos C, et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158:219–229.
64. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2001; 34:32–37.
65. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995; 108:1835–1841.
66. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412:2157–2161.
67. Regner KR, Singbartl K. Kidney Injury in Liver Disease. *Crit. Care Clin.* 2016; 32:343–355.
68. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens Y-E. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin. Chim. Acta.* 2014; 427:34–36.
69. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One.* 2015; 10:e0129159.
70. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14:88.
71. Cervoni J-P, Amoros A, Banares R, Luis Montero J, Soriano G, Weil D, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; doi:10.1097/MEG.0000000000000676
72. Di Martino V, Coutris C, Cervoni J-P, Dritsas S, Weil D, Richou C, et al. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2015; 21:753–760.
73. Ha YE, Kang C-I, Joo E-J, Joung M-K, Chung DR, Peck KR, et al. Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteremia. *Korean J. Intern. Med.* 2011; 26:195–200.
74. Kronenberger B, Rudloff I, Bachmann M, Brunner F, Kapper L, Filmann N, et al. Interleukin-22 predicts severity and death in advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2012; 10:102.
75. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15:146.
76. Lim TS, Kim BK, Lee JW, Lee YK, Chang S, Kim SU, et al. Use of the delta neutrophil index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One.* 2014; 9:e86884.
77. Moreno J-P, Grandclement E, Monnet E, Clerc B, Agin A, Cervoni J-P, et al. Plasma copeptin, a possible prognostic marker in cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33:843–851.
78. Mortensen C, Andersen O, Krag A, Bendtsen F, Moller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24:619–626.
79. Park JK, Lee CH, Kim IH, Kim SM, Jang JW, Kim SH, et al. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30:598–605.
80. Reuken PA, Stallmach A, Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis - Relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013; 33:220–230.
81. Schwabl P, Bucsecs T, Soucek K, Mandorfer M, Bota S, Blacky A, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int.* 2015; 35:2121–2128.
82. Wiese S, Mortensen C, Gotze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory

- markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2014; 34:e19-30.
83. Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MMA-A, et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34:25–29.
 84. Al-Dorzi HM, Rishu AH, Tamim HM, Aljumah A, Al-Tamimi W, Baharoon S, et al. Serum procalcitonin in cirrhotic patients with septic shock: relationship with adrenal insufficiency and clinical outcomes. *Clin. Lab.* 2014; 60:1105–1114.
 85. Berres M-L, Schnyder B, Yagmur E, Inglis B, Stanzel S, Tischendorf JJW, et al. Longitudinal monocyte human leukocyte antigen-DR expression is a prognostic marker in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis. *Liver Int.* 2009; 29:536–543.
 86. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z. Gastroenterol.* 2003; 41:165–170.
 87. Kotecha HL, Arora A, Chawliani R, Toshniwal J, Bansal N, Tyagi P, et al. Low eosinophil count predicts in-hospital mortality in cirrhosis with systemic inflammatory response syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25:676–682.
 88. Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J. Crit. Care [Internet].* 2015; 30:732–738.
 89. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology [Internet].* 2013 [cited 2014 Mar 5]; 144:1426–1437.
 90. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86:396–404.
 91. Matwiyoff GN, Prael JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. *Inflamm. Res.* 2012; 61:401–409.
 92. Nylen ES, Whang KT, Snider RHJ, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit. Care Med.* 1998; 26:1001–1006.
 93. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122:787–795.
 94. Andersen ES, Rødgaard-Hansen S, Moessner B, Christensen PB, Møller HJ, Weis N. Macrophage-related serum biomarkers soluble CD163 (sCD163) and soluble mannose receptor (sMR) to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. [Internet].* 2014 [cited 2014 Dec 17]; 33:117–122.
 95. Rødgaard-Hansen S, Rafique A, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, et al. Increased concentrations of the soluble mannose receptor in serum from patients with pneumococcal bacteraemia, and prediction of survival. *Infect. Dis. (Auckl). [Internet].* 2015; 47:203–208.
 96. Balagopal A, Barin B, Quinn J, Rogers R, Sulkowski MS, Stock PG. Immunologic Predictors of Liver Transplantation Outcomes in HIV-HCV Co-Infected Persons. *PLoS One [Internet].* 2015; 10:e0135882.
 97. Tornai T, Tornai D, Sipeki N, Foldi I, Dinya T, Vitalis Z, et al. P0174 : Soluble CD163 (SCD163) is a marker of infection in patients with cirrhosis and acute decompensation and an independent predictor of the short-term mortality [Internet]. In: *Journal of Hepatology. Elsevier;* 2015. p. S368.
 98. Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J. Intern. Med.* 2013; 274:86–100.
 99. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol. [Internet].* 2014; 61:1385–1396.
 100. Berry PA, Antoniadou CG, Hussain MJ, McPhail MJW, Bernal W, Vergani D, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010; 30:733–740.
 101. Grünhage F, Rezori B, Neef M, Lammert F, Sauerbruch T, Spengler U, et al. Elevated Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 75 Concentrations Identify Patients With Liver Cirrhosis at Risk of Death. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. [Internet].* 2008; 6:1255–1262.
 102. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol. [Internet].* 2014; 62:831–840.
 103. Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology.* 2014; 60:250–256.

Saját közlemények jegyzéke:



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/291/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tornai Tamás
Neptun kód: V7F7GN
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tornai, T.**, Vitális, Z., Sipéki, N., Dinya, T., Tornai, D., Antal-Szalmás, P., Karányi, Z., Tornai, I., Papp, M.: Macrophage activation marker, soluble CD163 is an independent predictor of short-term mortality in patients with cirrhosis and bacterial infection.
Liver Int. 36 (11), 1628-1638, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13133>
IF: 4.47 (2015)
2. Papp, M.*, **Tornai, T.***, Vitális, Z., Tornai, I., Tornai, D., Dinya, T., Sümegi, A., Antal-Szalmás, P.: Presepsin teardown: pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis.
World J. Gastroenterol. 22 (41), 1-14, 2016.
*These authors contributed equally to the work and both should be considered as first authors.
IF: 2.787 (2015)

További közlemények

3. Kocsis, D., Papp, M., **Tornai, T.**, Tulassay, Z., Herszényi, L., Tóth, M., Juhász, M.: Intestinalis zsírsavkötő fehérje: az enterocytakárosodás markere akut és krónikus gasztroenterológiai kórképekben.
Orv. Hetil. 157 (2), 59-64, 2016.
IF: 0.291 (2015)
4. **Tornai, T.**, Papp, M.: Krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség: egy újraértelmezett klinikai entitás a hepatológiában.
CEU-JGH. 2 (3), 404-409, 2016.
5. Tornai, I., **Tornai, T.**, Vitális, Z., Papp, M.: Bakteriális infekciók májcirrhosisban.
Gasztroenterol. Hepatol. Szle. 1 (1), 19-23, 2015.

Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 39. □ Tel.: (52) 410-443
E-mail: publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: www.lib.unideb.hu



6. Papp, M., Sipeki, N., **Tornai, T.**, Altorjay, I., Norman, G. L., Shums, Z., Roggenbuck, D., Fechner, K., Stocker, W., Antal-Szalmás, P., Veres, G., Lakatos, P. L.: Rediscovery of the anti-pancreatic antibodies and evaluation of their prognostic value in a prospective clinical cohort of Crohn's patients: the importance of specific target antigens (GP2 and CUZD1).
J. Crohns Colitis. 9 (8), 659-668, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv087>
IF: 6.585
7. Papp, M., Sipeki, N., Vitális, Z., **Tornai, T.**, Altorjay, I., Tornai, I., Udvardy, M., Fechner, K., Jacobsen, S., Teegen, B., Sümegi, A., Veres, G., Lakatos, P. L., Kappelmayer, J., Antal-Szalmás, P.: High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis.
J. Hepatol. 59 (3), 457-466, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.018>
IF: 10.401

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,534

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,257

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2016.11.02.



Tárgyszavak

cirrhosis, bakteriális fertőzések, anti-inflammatorikus válasz, makrofág aktiváció, sCD163, presepsin, szervelégtelenség, halálozás

Key-words

cirrhosis, bacterial infection, anti-inflammatory response, liver-macrophage activation, sCD163, presepsin, organ failure, mortality

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt köszönöm Dr. Papp Mária témavezetőmnek, hogy segítségével megismerkedhettem a tudományos élet folyamatosan alakuló világával, az laboratóriumi adatok klinikai gyakorlatban való elhelyezésével, illetve azok értékével.

Köszönöm édesapámnak, hogy megszerettette velem a hepatológia izgalmas világát.

Köszönöm a Gasztroenterológiai Tanszék munkatársainak támogató hozzáállását, mellyel mind gyakorlati, mind elméleti tudásom bővítéséhez járultak hozzá.

Köszönöm családomnak, és barátaimnak türelmét, szeretetét, mellyel támogattak az eddig vezető úton.