

พรีเซปซิน (Presepsin) กับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

ชลพลสิริวัณ พันธ์^{1*}

Received: September 23, 2016

Revised & Accepted: November 12, 2016

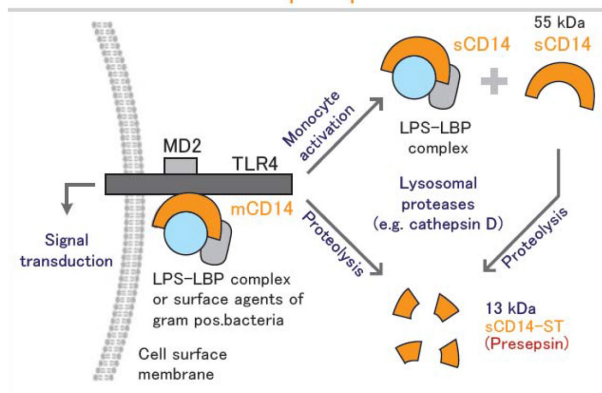
เมื่อมีกระบวนการติดเชื้อขึ้นในร่างกาย lipopolysaccharide (LPS) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์แบคทีเรีย จับกับโปรตีนเฉพาะ (specific protein) เกิดเป็นกลุ่มของ lipopolysaccharide- lipopolysaccharide binding protein complex ซึ่งจะจับเข้ากับตัวรับ (receptor) บนผนังเซลล์ของเซลล์ที่ทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันวิทยาที่มีการแสดงออกของ Cluster of differential 14 (CD14) พบมากบนผนังของ แมคโครฟาจ (macrophage) โมโนไซต์ (monocyte) และ นิวโทรฟิล (Neutrophil) ซึ่งการจับกันนั้นทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ Toll-like-receptor 4 (TLR 4) โดยจะเข้าไปมีบทบาทในการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ (inflammatory) เพื่อยับยั้งการติดเชื้อดังกล่าว และเกิดการหลั่งไซโตไคน์ (Cytokine) หลายชนิด เช่น interleukin (IL) Interferon (IFN) และ tumor necrosis factor (TNF) หากเกิดกระบวนการอักเสบมากพอจะทำให้เกิดการตอบสนองต่อร่างกายที่เรียกว่า Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) เมื่อเกิดกระบวนการติดเชื้อที่มีความรุนแรงแล้ว อาจนำไปสู่ภาวะ severe sepsis หรือ septic shock ได้ทำให้การทำงานของอวัยวะล้มเหลวและเสียชีวิตในที่สุด⁽¹⁾

นอกจาก CD14 ที่อยู่บนผนังเซลล์ของเม็ดเลือดขาว (membrane CD14 : mCD14) แล้ว ยังมี CD14 ส่วนหนึ่งที่ไหลเวียนอยู่ในพลาสมา (soluble CD14 : sCD14) ซึ่งมีบทบาทในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์ที่ไม่มี mCD14 อยู่บนผนังของอิมูโนเซลล์ (epithelium cell) โดยบางส่วนของ sCD14 ซึ่งมีขนาด 55 kD จะถูกตัดทอนลงด้วย lysosomal proteases เช่น Cathepsin D โดยกระบวนการ Proteolysis ที่เอนไซม์ย่อยโปรตีนได้ผลผลิตออกมาเป็น โปรตีนขนาด 13 kD เรียกว่า presepsin (sCD14-ST) สำหรับ mCD14 บางส่วนนั้นสามารถถูก proteolysis เป็นโปรตีนขนาด 13 kD (sCD14-ST) หรือ presepsin ได้เช่นกัน⁽²⁾

¹ สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

*ผู้รับผิดชอบบทความ

Tentative mechanism of presepsin secretion



mCD14: membrane CD14; sCD14: soluble CD14; sCD14-ST: soluble CD14 subtype (=Presepsin); LPS: lipopolysaccharide; PG: polyglycan, LBP: lipopolysaccharide binding protein, TLR4: toll-like receptor 4; MD2: Co-protein of TLR4.

รูปที่ 1 กลไกเชิงทดลองของการหลั่งพรีเซปซิน (ดัดแปลงมาจาก Ramma KV. et al⁽²⁾)

การกระตุ้น TLR4 จากการจับกันของ LPS-LBP กับ mCD14 จะเกิดการกระตุ้นให้เกิด sCD14 ขนาด 55 kDa จากนั้นก็จะถูกเอนไซม์ย่อยได้เป็น sCD14-ST ขนาด 13 kDa ในขณะเดียวกัน mCD14 ก็สามารถถูกย่อยด้วยเอนไซม์ได้เป็น sCD14-ST ขนาด 13 kDa เช่นกัน

presepsin ค้นพบครั้งแรกเมื่อปี 2004 presepsin ถูกนำมาใช้และศึกษาเกี่ยวกับการวินิจฉัยกับการประเมินภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เพราะเป็นสารบ่งชี้ (marker) ตัวใหม่ที่สามารถนำมาทำนายการติดเชื้อในกระแสเลือดได้⁽³⁾ การศึกษา presepsin ให้ทราบถึงข้อดีและข้อเสีย รวมถึงข้อจำกัดของสารบ่งชี้ดังกล่าว จากการค้นคว้าในฐานข้อมูลทางวิชาการ Pubmed Embase และ Medline พบว่าภายใน 3 ปีที่ผ่านมา (ค.ศ. 2012-2015) มีงานวิจัยที่ตีพิมพ์เกี่ยวกับ presepsin เป็นจำนวนมาก และมีการศึกษาในหลากหลายรูปแบบ

ในปี 2012 Endo S และคณะ พบว่าการใช้ presepsin ในการทำนายการติดเชื้อในกระแสเลือด ให้ความไวในการวินิจฉัยทางคลินิก (clinical sensitivity) ร้อยละ 87.8 เมื่อใช้ค่า cut-off 600 ng/ml (N=185, Japan) ซึ่งหากเทียบ

กับวิธีมาตรฐาน คือ การเพาะเลี้ยงเชื้อ (hemoculture) ที่ให้ความไวในการวินิจฉัยทางคลินิกเพียง ร้อยละ 35.4 เท่านั้น ซึ่งงานวิจัยดังกล่าวเป็นงานวิจัยแรกๆ ของการนำมาใช้ในเชิงคลินิกและการวินิจฉัย⁽⁴⁾

ต่อมาได้มีผู้ศึกษาเรื่องดังกล่าวอย่างกว้างขวาง และสิ่งที่ถูกนำมาขึ้นมามีค่าคือ ค่า cut-off ของ presepsin ในการวินิจฉัยที่เหมาะสม ความไว และความจำเพาะในเชิงคลินิก รวมไปถึงสิ่งที่ดีกว่าสารบ่งชี้ตัวเดิม คือ C-Reactive protein (CRP) และ procalcitonin

ในปี 2013 Ulla M และคณะได้ศึกษาเช่นเดียวกับ Endo S และคณะ โดยใช้ค่า Cut-off 600 ng/ml (N=1189, Italy) ศึกษาจากจำนวนตัวอย่างมากกว่าการศึกษาของ Endo S และการศึกษาของ Ulla M ใช้พลาสมา (plasma) ในการตรวจวิเคราะห์ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Endo S ที่ใช้เลือดครบส่วน (whole blood) ในการตรวจวิเคราะห์ จากการศึกษาของ Ulla M พบว่าการใช้ presepsin ในการทำนายการติดเชื้อในกระแสเลือด ให้ความไวในการวินิจฉัยทางคลินิก (clinical sensitivity) ร้อยละ 78.95 และความจำเพาะในการวินิจฉัยทางคลินิก (clinical specificity) ร้อยละ 61.90⁽⁵⁾

จาก 2 การศึกษาดังกล่าว ลักษณะสิ่งส่งตรวจที่แตกต่างกันให้ค่าความไวและความจำเพาะทางคลินิกที่ค่อนข้างแตกต่างกัน จึงทำให้มีข้อโต้แย้งเกี่ยวกับลักษณะของสิ่งส่งตรวจที่จะมีผลต่อค่าความไวและความจำเพาะทางคลินิก

ในปี 2015 Tong X และคณะได้รวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาในปี 2011-2015 ที่เกี่ยวข้องกับ presepsin มาทำการศึกษาด้วยสถิติอภิมานวิเคราะห์ (Meta-analysis) โดยมีการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกทั้งหมด 12 การศึกษา มีจำนวนตัวอย่าง 3,106 ตัวอย่าง โดย 6 การศึกษาใช้พลาสมา (N=1,573) 4 การศึกษาใช้เลือดครบส่วน (N=1,293) และ 2 การศึกษาใช้ซีรัม (N=240) ในการตรวจวิเคราะห์ ข้อมูลของผลสรุปการศึกษาดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Clinical sensitivity และ clinical specificity ของสิ่งส่งตรวจที่ต่างกันในการวิเคราะห์ปริมาณ presepsin⁽⁶⁾

Specimen	N	Clinical Sensitivity (%)	Clinical Specificity (%)
Whole blood	1,293	(84) 79 - 88	(82) 80 - 83
Plasma	1,573	(85) 70 - 100	(80) 61 - 98
Serum	240	(71) 70 - 72	(73) 64 - 81
	3,106	(85) 70 - 100	(80) 61 - 98

ซึ่งหากสรุปจากตารางแล้วสิ่งส่งตรวจระหว่างเลือด ครอบคลุมและพลาสมาให้ผลความไว และความจำเพาะในการ วินิจฉัยทางคลินิกไม่แตกต่างกัน⁽⁶⁾

จากการศึกษาดังกล่าวให้ผลสอดคล้องกับการศึกษา แบบอภินิหารวิเคราะห์ของ WU J และคณะ กับ Zhongjun Z และคณะ ที่พบว่า presepsin ในการวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแส เลือดให้ความไวในการวินิจฉัยทางคลินิก ร้อยละ 77 และ 78 ความจำเพาะในการวินิจฉัยทางคลินิก ร้อยละ 73 และ 83 ตามลำดับ^(7,8)

presepsin มีข้อดีกว่า procalcitonin ในปี 2006 Uzzan B และคณะ พบว่าการใช้ procalcitonin ในการทำนาย การติดเชื้อในกระแสเลือด โดยสถิติแบบอภินิหารวิเคราะห์ของ จำนวนการศึกษาทั้งหมด 18 การศึกษา (ค.ศ.1996-2005) พบว่า ให้ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยทางคลินิกร้อยละ 71 เท่ากัน⁽⁹⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Tang BM และคณะ ในปี 2007 พบว่าการใช้ procalcitonin ในการทำนายการติดเชื้อ

ในกระแสเลือด โดยสถิติแบบอภินิหารวิเคราะห์ของจำนวนการ ศึกษาทั้งหมด 30 การศึกษา (N=3,244) พบว่าให้ความไวและ ความจำเพาะในการวินิจฉัยทางคลินิกร้อยละ 77 และ 79 ตาม ลำดับ⁽¹⁰⁾ และการศึกษาของ Hoeboer SH และคณะในปี 2015 พบว่าหากใช้ ค่า cut-off procalcitonin ที่ระดับ 0.5 ng/ml ที่ เป็นมาตรฐานสำหรับการทำนายการติดเชื้อในกระแสเลือด ให้ ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยทางคลินิก ร้อยละ 76 และ 69 ตามลำดับ⁽¹¹⁾

นอกจากนี้ procalcitonin ยังมีข้อจำกัดที่พบว่าใน ภาวะอื่นๆ ระดับ procalcitonin สูงขึ้นได้เช่นเดียวกับการ ติดเชื้อในกระแสเลือด เช่น การติดเชื้อในระบบหายใจ การ อักเสบจากบาดแผล การอักเสบจากแผลผ่าตัด เป็นต้น แต่ข้อดี ของ procalcitonin คือสามารถเป็นสารบ่งชี้ที่สามารถพยากรณ์ การดำเนินไปของการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ เช่นเดียวกับ presepsin^(2,11) แต่ให้ความไวและความจำเพาะที่น้อยกว่า presepsin

ตารางที่ 2 Clinical sensitivity และ specificity ของ presepsin และ procalcitonin ในการวินิจฉัยการติดเชื้อใน กระแสเลือด

Study	N	Clinical Sensitivity (%)	Clinical Specificity (%)
Presepsin			
Endo S et al. (2012) ⁽⁴⁾	185	87.80	81.40
Ulla M et al. (2013) ⁽⁵⁾	189	78.95	61.90
Tong X et al. (2015) ⁽⁶⁾	3,106	85.0	80.0
Wu J et al. (2015) ⁽⁷⁾	2,159	77.0	78.0
Zhongjun Z et al. (2015) ⁽⁸⁾	1,757	73.0	83.0
Procalcitonin			
Uzzan B et al. (2006) ⁽⁹⁾	3,943	71.0	71.0
Tang BM et al. (2007) ⁽¹⁰⁾	3,244	77.0	79.0
Hoeboeret SH al. (2015) ⁽¹¹⁾	3,240	76.0	69.0

สำหรับการตรวจวิเคราะห์เหมาะสำหรับใช้วินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ระยะเวลาที่ CRP จะสูงขึ้นใช้เวลานานและยังมีข้อจำกัดเช่น พบในภาวะอักเสบต่างๆ หรือโรคอื่นจึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสเลือด อีกทั้งสารบ่งชี้ดังกล่าวใช้ได้ในกรณีฉุกเฉินเท่านั้น แต่ไม่สามารถพยากรณ์การดำเนินไปของการติดเชื้อในกระแสเลือดได้⁽²⁾

การเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้ที่ได้กล่าวไปข้างต้นมีระยะเวลาในการเพิ่มขึ้นหลังจากการติดเชื้อในกระแสเลือด 1-2 ชั่วโมง สำหรับ presepsin 4-6 ชั่วโมง สำหรับ procalcitonin และ 8-12 ชั่วโมง สำหรับ CRP⁽¹²⁾

Surviving Sepsis Campaign 2012 แนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อในกระแสเลือด ควรจะได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมภายใน 1 ชั่วโมง และได้รับสารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอ⁽¹³⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยที่รวดเร็วถูกต้องและแม่นยำถือเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง

การใช้ presepsin เป็นเครื่องมือในการช่วยวินิจฉัย (early detection) ของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ย่อมเกิดประโยชน์แก่แพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยร่วมกัน กล่าวคือ แพทย์ผู้ทำการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤติ และผู้ป่วยฉุกเฉิน จะสามารถแยกระดับความรุนแรงของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วยก็จะได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว และถูกต้อง และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงได้

จึงอาจกล่าวได้ว่า presepsin เป็นสารบ่งชี้ตัวใหม่ที่ถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสเลือด ด้วยคุณสมบัติหลายประการ เช่น ตรวจพบได้ไวหลังจากการติดเชื้อ สะดวกรวดเร็วในการตรวจวิเคราะห์ ให้การวินิจฉัยและการพยากรณ์ที่แม่นยำเหนือกว่าสารบ่งชี้ที่ใช้กันในปัจจุบัน เช่น CRP หรือ procalcitonin

เอกสารอ้างอิง

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology 6th ed. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2007: 13-58
2. Ramana KV, Pinnelli VB, Kandi S, Asha G, Jayashankar CA, Bhanuprakash, et al. Presepsin: A novel and potential diagnostic biomarker for

sepsis. American Journal of Medical and Biological Research 2014; 2: 97-100

3. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. BioMed Res Inter. 2014; 2014: 6.
4. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multi-center prospective study. J Infect Chemother. 2012; 18: 891-7.
5. 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 multi-center prospective study. Crit Care. 2013; 17: R168.
6. 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: 1027-33.
7. 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.
8. 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.
9. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M and Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2016; 34: 1996-2003.
10. Tang BM, Eslick GD, Craig JC and McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet infect Dis. 2007; 7: 210-17
11. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneweld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and

- meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 474-81.
12. 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.* 2011; 17: 764-9.
 13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41: 580-637.