



KKKA'da Serum sTREM-1 Düzeyleri

F. Aybala Altay¹, Nazif Elaldı², Gönül Çiçek Şentürk¹,
Nilgün Altın¹, M.Gökhan Gözel², Yurdagül Albayrak¹,
İrfan Şencan¹

1Dışkapı YBEAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji Kliniği

2Cumhuriyet Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı

Giriş

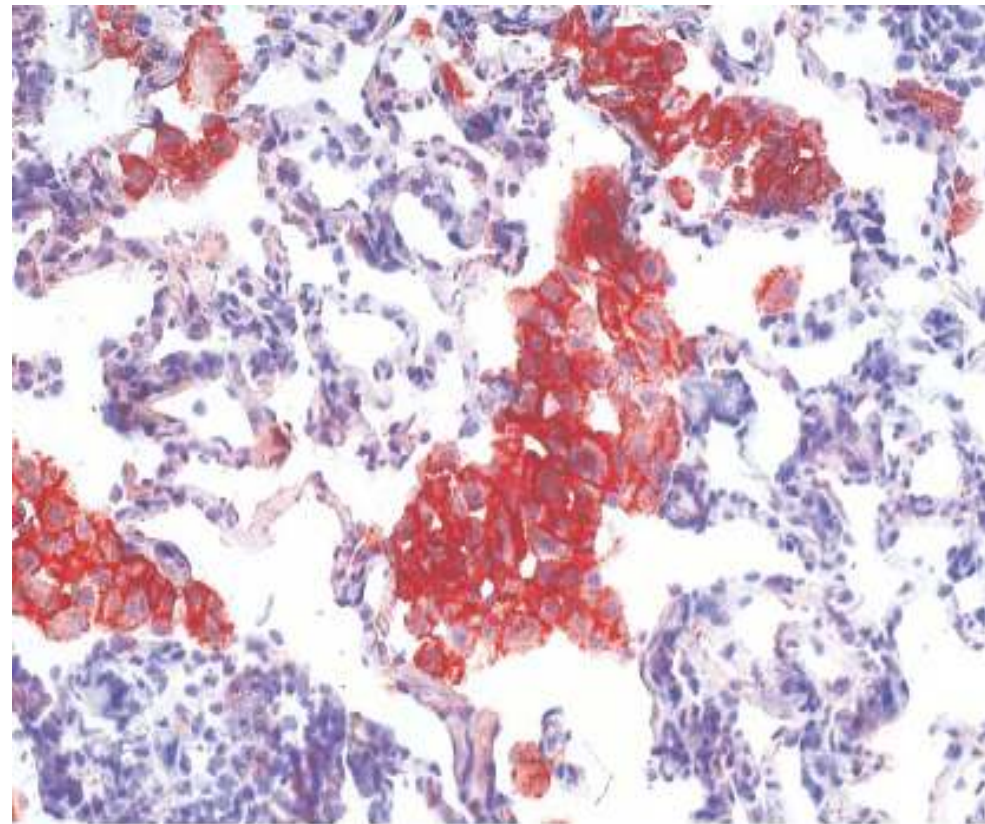
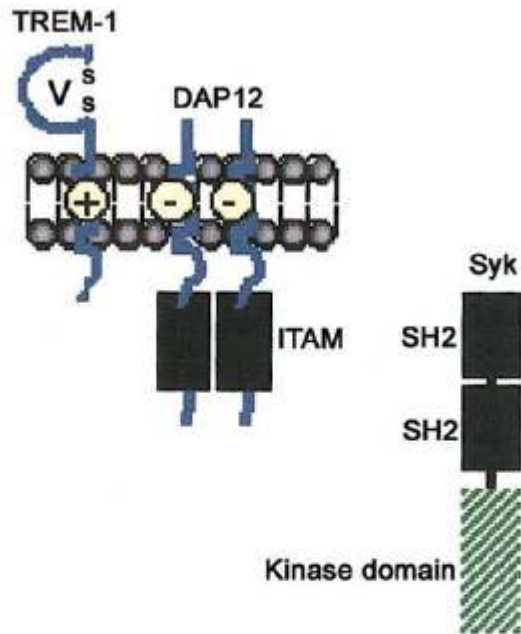
- TREM(triggering receptor expressed on myeloid cells) molekülleri ailesi, 2000'den beri tanımlanma sürecinde...
- TREM-1...TREM-4
- Tipik olarak membran bağlı reseptörler...
- Çözünen (soluble) formları da tanımlandı(sTREM-1,s TREM-2, ve TLT-1)
- Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz pek çok enflamatuar klinik tabloda immunmodülator (aktivatör ya da inhibitör) olarak rol oynayan moleküller.

- Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. 2006. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* 7:1266–1273.
- Ford JW, McVicar DW. 2009. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Curr Opin Immunol* 2:38–46. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G

Giriş

- TREM-1 üzerinde en çok çalışılan üye.
 - Hc yüzeyinde aktivasyon, sitokin salınımını artırma...
 - Myeloid hücrelerin fonksiyonlarını düzenleme.
 - Hem doğal hem adaptif immün yanıtta
 - Başka bir adaptör protein olan DAP12 ile etkileşiyor.
 - Hem sepsis hem diğer hiperinflamatuvar durumlarda...
-
- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. 2000. Cutting Edge: Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 164:4991–4995.
 - Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. 2001. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 410:1103–1107.

Giriş



Expression of TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells) in human alveolar macrophages.

Giriş

- sTREM-1 in fonksiyonu henüz tam aydınlatılmış değil.
- TREM-1' in fonksiyonları üzerinde negatif regülatör?
- sTREM-1'in viral enfeksiyonlardaki rolleri ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı
- Mohamadzadeh ve arkadaşları Marburg, ve Ebola enfeksiyonunda nötrofil süpernatantlarında sTREM-1 molekülünün arttığını gösterdiler(2006)
- Farelerle yapılan ve viral enf.- TREM-1 ilişkisini gösteren çalışmalar (2008,2013)
- Viral enfeksiyonda yanıt olarak artışını doğrudan gösteren ilk çalışma(Dengue virus) 2014'de...

- Mohamadzadeh M, Coberley SS, Olinger GG, Kalina WV, Ruthel G, Fuller CL. 2006. Activation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 on human neutrophils by marburg and ebola viruses. *J Virol* 80:7235–7244.
- Watarai H, Sekine E, Inoue S, Nakagawa R, Kaisho T, Taniguchi M. 2008. PDC-TREM, a plasmacytoid dendritic cell-specific receptor, is responsible for augmented production of type I interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2993–2998.
- Suthar MS, Brassil MM, Blahnik G, McMillan A, Ramos HJ, Proll SC, Belisle SE, Katze MG, Gale M Jr. 2013. A systems biology approach reveals that tissue tropism to West Nile virus is regulated by antiviral genes and innate immune cellular processes. *PLoS Pathog* 9:e1003168. DOI: 10.1371/journal.
- Ruiz-Pacheco JA, Vivanco-Cid H, Izaguirre-Hernandez IY, Estrada-Garcia I, Arriaga-Pizano L, Chacon-Salinas R, Fonseca-Coronado S, Vaughan G, Tovar KR, Rivera-Osorio MP, Escobar-Gutierrez A. 2014. TREM-1 modulation during early stages of dengue virus infection. *Immunol Lett* 158:183–188.

Araçlar ve yöntem

- 39 KKKA hastası(2012-2013 sezonu, CUTF ve Dışkapı YBEAH))
- 40 kontrol öznesi(yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu,sağlıklı)
- Dışlama Kriterleri:
 - Eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon
 - Ribavirin kullanımı
 - Düzenli antiinflamatuvar /immunsupresif alımı
- Başvuru ve iyileşme/exitus serumları
- -80°C
- MikroELISA
- Klinik ve laboratuvar veriler için dosya taraması
- KKKA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldı.
- İlimli ve ciddi hastaları karşılaştıramadık: Yalnızca 3 ciddi vaka(1 ex, 2 kurtulan major kanama)
- Laboratuvar değişiklikleri ile sTREM-1 düzeyleri karşılaştırıldı.

Sonuçlar

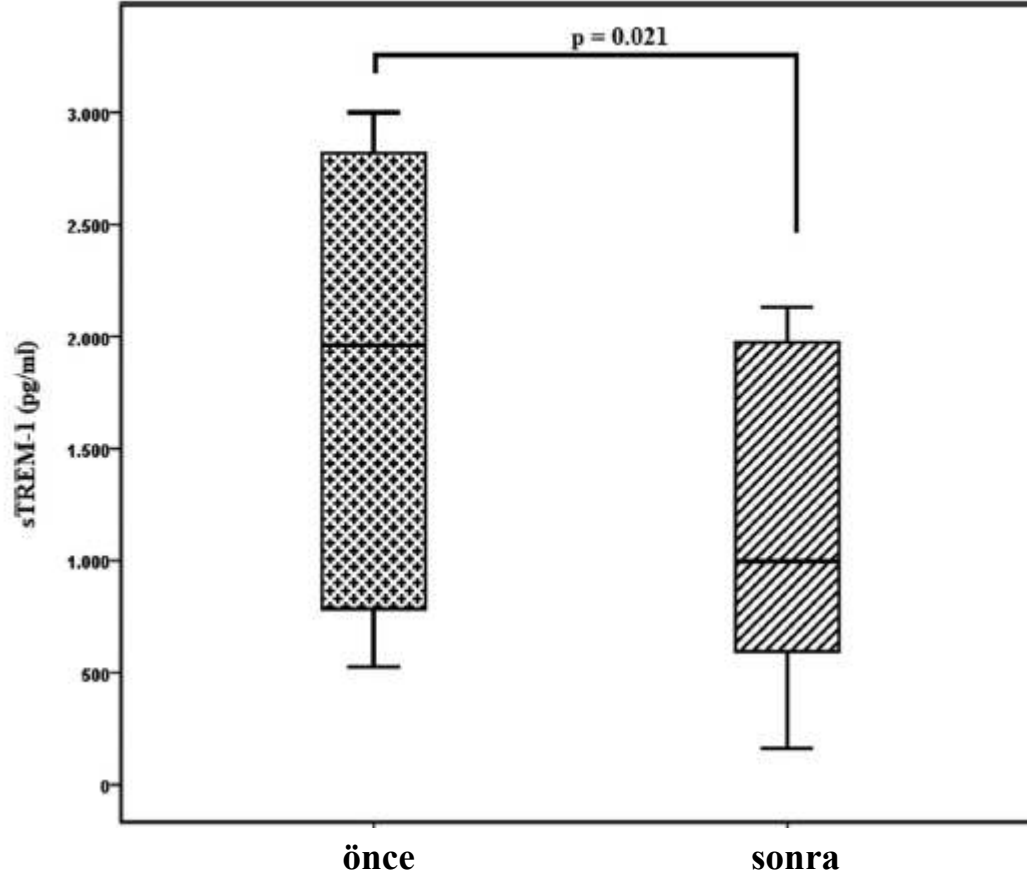
- Medyan sTREM-1 düzeyi, KKKA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek:(1,961 vs. 151.1pg/ml; P<0.001)
- KKKA hastalarında iyileşme durumunda sTREM-1 düzeyleri başvuru değerlerine göre anlamlı olarak azaldı: (1,961 vs. 948 pg/ml; P: 0.019)
- Başlangıç sTREM-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon yok.
- Δ sTREM-1(başlangıç-iyileşme sonrası farkı) Δ WBC (p: 0,016) ile negatif yönde ve Δ Hgb (p:0,034) ve Δ CRP (p: 0,004) ile pozitif yönde korele.
- sTREM-1 için cut off : 405.9 pg/ml (KKKA /kontrol) (% 94.9 sensitivite ve %87.5 spesifite)

Tablo 1.KKKA ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	n(40)	n(39)	
Yaş	44.925±13.22	44.82±13.37	0.972
Cinsiyet			
kadın	15(37,5)	17(33,3)	0,750
erkek	25(62,5)	22(56,4)	
TREMI(pg/ml)	151,1(160,3)	1961(2100,0)	<0,001*
Prehemorajik dönemi(gün)	-	2(3)	*
Hemorajik süre(gün)	-	2(3)	-
Yatış süresi(gün)	-	7,5±2,7	-
Minör kanama(olgu)	-	8(20,5)	-
Majör kanama(olgu)	-	2(5,1)	-
WBC(10 ⁹ /ml)	7,6(2,5)	2,4(1,9)	<0,001*
WBC min(10 ⁹ /ml)	6,8(1,7)	1,9(1,6)	<0,001*
Platelet(10 ⁹ /ml)	257,5(60,2)	84(61)	<0,001*
Platelet min(10 ⁹ /ml)	200,3(50,1)	47(53)	<0,001*
Hemoglobinl(g/dL)	14,2±1,6	14,1±2,8	0,846
Hemoglobin min(g/dL)	12,8±1,7	12,3±2,3	0,274
ALT1(U/L)	26(15)	82,5(101)	<0,001*
ALT max(U/L)	32(20)	181(192)	<0,001*
AST1(U/L)	28(22)	126(141)	<0,001*
AST max(U/L)	34(15)	318(355)	<0,001*
PT1(sec)	10,5±0,4	13,8±2,40	<0,001*
PT max(sec)	10,8±0,6	14,3±2,9	<0,001*
INR1	0,81±0,13	1,12±0,24	<0,001*
INR max	0,88±0,11	1,13±0,23	<0,001*
aPTT1(sec)	28,3±1,2	38,1±9,4	<0,001*
aPTT max(sec)	29,2±0,8	40,4±9,09	<0,001*
CRP1(mg/L)	2 (1,4)	11,0(22,5)	<0,001*
CPK max	41 (30)	308(317)	<0,001*
LDH max	87 (50)	485(322)	<0,001*

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

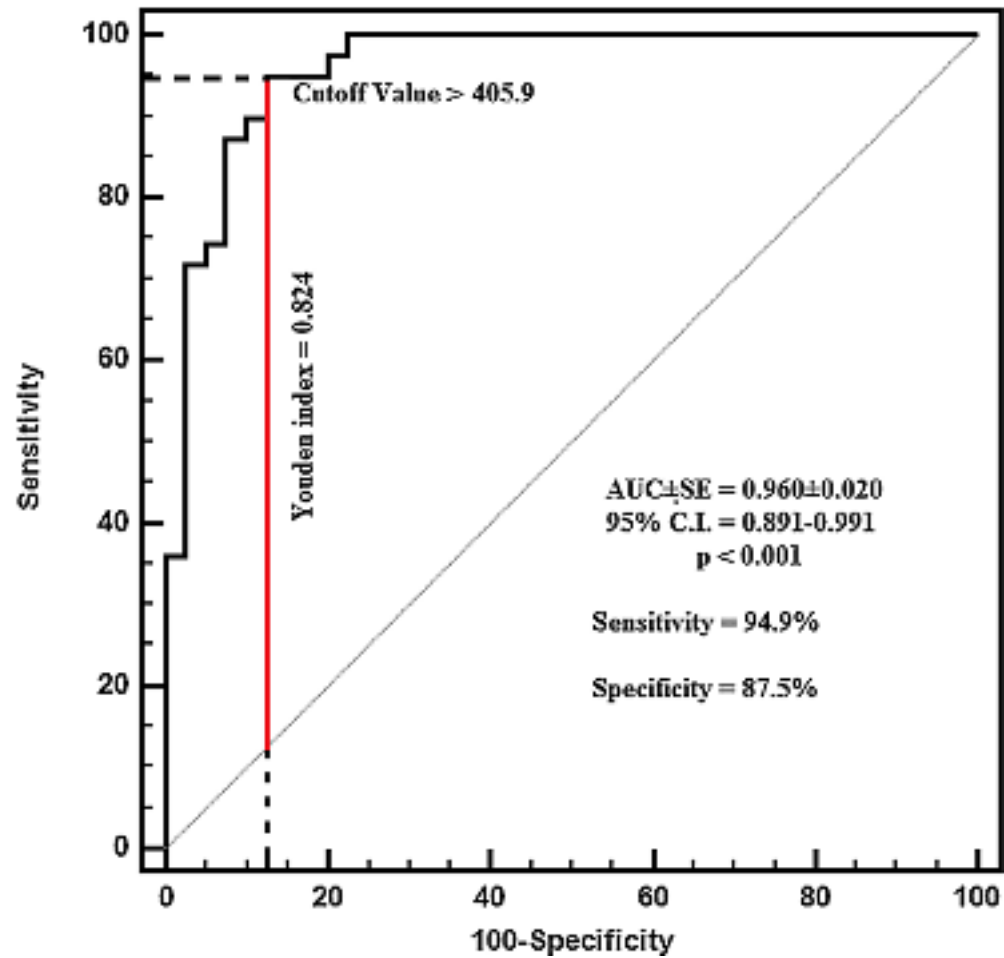
İyileşme ile TREM-1 düzeyindeki değişim



Başlangıç TREM düzeyi ve Diğer Parametreler

	Variables	TREM	
		r	p
Before treatment	WBC	-0,007	0,965
	Platelet	0,011	0,948
	Hemoglobin	-0,013	0,948
	ALT	0,049	0,785
	AST	-0,052	0,769
	PT	0,036	0,836
	INR	-0,024	0,889
	aPTT	-0,110	0,530
	CRP	0,148	0,419

Eşik değeri



Tartışma

- KKKA hastalarında kontrol grubuna göre sTREM-1 düzeyindeki >10 kat fark, artışın doğrudan göstergesi...
- Başlangıç sTREM-1 düzeyi, prognozu ve klinik ciddiyeti kestirmede kullanışlı değil (herhangi bir korelasyon saptanmadı)

Tartışma

- KKKA patogenezi halen tam anlaşılmış değildir.
- İki esas mekanizma:
- Endotelial hasar ve sitokinlerin aşırı salınımı
- Virusun endotel hc.leri ile doğrudan etkileşimi ve /veya immun sistem hücrelerinden sitokin salınımının uyarılması ile dolaylı etkileşim
- Sorumlu tutulan esas moleküller: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α .
- TNF- α endotel hc.lerini aktive eden major sitokin;
- Pek çok çalışmada yüksek düzeyi ile hastalığın ciddiyeti korele...
-

- Akinci E, Bodur H, Leblebicioglu H. 2013. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis* 13: 429–437.
- Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A. 2006. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 193:941–944.
- Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A. 2006. Cytokine levels in Crimean–Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 36:272–276.
- Bente DA, Alimonti JB, Shieh WJ, Camus G, Str€oher U, Zaki S, Jones SM. 2010. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model. *J Virol* 84:11089–11100.
- Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic Zupanc T. 2010. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol* 17:1086–1093.

Tartışma

- Mohamadzadeh ve ark.nın çalışmasında :
- Filovirüslere maruz kalan nötrofillerde TNF α ve IL-1 β salınımı artmakta. LP17 (sTREM-1'in korunmuş parçasını taklit eden molekül) ile muamale, nötrofillerde TNF- α ve IL-1 β üretimine engel olmakta...
- Gibot ve ark. septik şok konulu çalışmalarında : Aynı sonuçlar .
- sTREM-1 molekülü inflamatuvar cevabı inhibe etmektedir.

- Mohamadzadeh M, Coberley SS, Olinger GG, Kalina WV, Ruthel G, Fuller CL. 2006. Activation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 on human neutrophils by marburg and ebola viruses. *J Virol* 80:7235–7244.
- Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. 2005. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 33:792–796.
- Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, Levy B, Faure GC. 2004. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med* 200:1419–1426.

Tartışma

- sTREM-1 ve diğer sitokinleri eş zamanlı çalışmadık
- Ancak bu iki çalışma sonuçları ve KKKA patogenezindeki bulgularla birlikte değerlendirdiğimizde(Gibot 2004; Mohamadzadeh et al., 2006] :
- Çok yüksek sTREM-1 düzeyleri bize bu molekülün, TNF- α üretimini inhibe ederek?, KKKA'da inhibitör rol oynayabileceğini düşündürmekte
- Bu hipotez , 3'ü dışında hepsi ılımlı klinikle seyreden hastalarımızdaki çok yüksek sTREM-1 düzeyini de açıklayabilir ...?
- sTREM-1, KKKA'da sitokin fırtınasını ve takiben gelişen sistemik vasküler kollapsı önleyen bir rol oynuyor olabilir.

- Mohamadzadeh M, Coberley SS, Olinger GG, Kalina WV, Ruthel G, Fuller CL. 2006. Activation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 on human neutrophils by marburg and ebola viruses. *J Virol* 80:7235–7244.
- Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, Levy B, Faure GC. 2004. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med* 200:1419–1426.

- İnflamatuvar sitokinler, özellikle de TNF- α ve sTREM-1'i eş zamanlı olarak hem ılımlı hem ciddi seyirli KKHA hastalarında araştıran çalışmalar gerekli.