

# Утицај сепсе као компликације након трауме на имунски одговор повређених особа

Маја Шурбатовић, Дарко Мирковић, Соња С. Радаковић, Миодраг Јевтић,  
Никола С. Филиповић

Војномедицинска академија, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Смртни исход након трауме компликоване сепсом веома је чест, а детерминисан је како инфекцијом и траумом, тако и интензитетом имуноинфламаторног одговора.

**Циљ рада** Циљ истраживања је био да се у групи од 35 повређених мушкараца, где је код 25 наступила сепса као компликација трауме, утврди на који је начин сепса утицала на имунски одговор испитаника.

**Методе рада** Нивои цитокина у плазми испитаника одређивани су методом *ELISA*. Узорци крви су узимани првог, трећег и петог дана од пријема у Јединицу интензивне терапије Војномедицинске академије у Београду.

**Резултати** Од проинфламаторних цитокина, просечна вредност *IL-8* је код мушкараца с повредом компликованом сепсом била 1148,48 *pg/ml*, а у групи испитаника без сепсе 5,05 *pg/ml* ( $p < 0,01$ ). Од антиинфламаторних цитокина, просечне вредности *IL-1ra* су код мушкараца с повредом компликованом сепсом биле 1138,3 *pg/ml*, а у групи испитаника без сепсе 310,05 *pg/ml* ( $p < 0,01$ ). Концентрације проинфламаторног цитокина *IL-12* и антиинфламаторног *IL-4* нису се статистички значајно разликовале између група.

**Закључак** Може се закључити да сепса као компликација трауме веома појачава имуноинфламаторни одговор, чији су најпоузданији показатељи нивои *IL-8* и *IL-1ra*, за разлику од *IL-12* и *IL-4*.

**Кључне речи:** цитокини; *IL-8*; *IL-12*; *IL-1ra*; *IL-4*, сепса; траума

## УВОД

Сепса је синдром системског инфламаторног одговора (енгл. *systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) који је резултат инфективног процеса. Стопа морталитета у случајевима тешке сепсе удружене са дисфункцијом неколико органа, тј. синдрома мултипле органске дисфункције (енгл. *multiple organ dysfunction syndrome – MODS*), премашује 50% [1]. Имуноинфламаторни одговор је веома битан за развој инфекције, али се може догодити да на неконтролисани начин изазове оштећење организма. Наглашена синергија и интеракција компонента имунског система показују да модулација може довести или до имуностимулације или до имunosупресије. Координација имунског одговора организма на инфекцију и запаљење у смислу експресије ефекторних молекула витална је за оптималан одговор [2].

Тешке повреде доводе до оштећења имунске реактивности. Како неадекватна одбрана против инвазије патогених микроорганизама доводи до развоја обољења, постављена је хипотеза да је анергија изазвана повредом главна детерминанта високе осетљивости трауматизованих према тешким инфекцијама. Анергија, као индикатор губитка специфичне одбрамбене функције организма, резултат је како системске, недискриминантне, ексцесивне инфламације целог организма, тако и драматичне парализе имунске функције посредоване ћелијама. Данас се

зна да су одређени делови имунског система стимулирани, док су други супримирани.

Од особа које надживе иницијално повређивање, више од 50% умре у следећих неколико дана или недеља због секундарних инфекција (сепсе), односно *MODS*. Истраживања су показала да постоје значајне промене и у урођеним и у стеченим имунским функцијама код болесника који су преживели тешку трауму или дуге операције. Ове промене, између осталог, обухватају и измењено ослобађање проинфламаторних и антиинфламаторних медијатора (citoкина).

Депресија функције макрофага има тешке штетне ефекте код критично повређених особа и повезана је с повећаном стопом морталитета. Фагоцитоза и лучење цитокина су оштећени код макрофага већ првог дана након повређивања [3].

Раније се сматрало да значајно стварање проинфламаторних медијатора од стране макрофага у раном периоду након повређивања доводи до системског оштећења, а да се након тога јавља имunosупресија која изазива компликације у виду сепсе. Данас се зна да се проинфламаторни и антиинфламаторни одговор јављају истовремено [4].

## ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се у групи мушкараца који су били повређени и где се код неких развила сепса као компликација тра-

## Correspondence to:

Маја ШУРБАТОВИЋ  
Клиника за анестезиологију и  
интензивну терапију  
Војномедицинска академија  
Crnotravska 17, 11000 Beograd  
Srbija  
maja.surbatovic@gmail.com

уме утврди на који је начин сепса утицала на имунски одговор испитаника мерењем концентрације проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина у крви.

## МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 35 повређених мушкараца, просечне старости од 31,5 година (распон 14-41 година), који су болнички лечени на Одељењу интензивне терапије Клинике за анестезиологију и интензивну терапију Војномедицинске академије у Београду. Међу испитаницима, 29 су били рањеници („бласт” повреде, остале експлозивне и склопетарне повреде), док је код шест испитаника у питању била акцидентна повреда: пад с висине (1), саобраћајни удеси (3), електрокуција (1) и повреда ножем (1). Сви повређени су оперисани и лечени антибиотицима, вазопресорима и инотропним лековима, а вршена је и надокнада течности. По потреби примењиване су механичка вентилација и хемодијализа. Испитаници су, према налазима хемокултуре, сврстани у две групе: прву је чинило 25 испитаника са сепсом, а другу 10 испитаника без сепсе.

У узорцима плазме болесника обе групе одређивана је концентрација цитокина *IL-8*, *IL-12*, *IL-1ra* и *IL-4* комерцијалним *ELISA* китовима (*IL-4* и *IL-12* – *DIAC-LONE Research, France*; *IL-1ra* – *Quantikine R&D Systems, USA*; *IL-8* – *MILENIA BIOTEC, Germany*), која је изражена у *pg/ml*. Узорци су код свих болесника узимани непосредно по пријему у Јединицу интензивне неге, а затим трећег и петог дана лечења. Концентрација цитокина је поређена између две групе испитаника у односу на постављену дијагнозу.

Опис нумеричких обележја извршен је уобичајеним методама дескриптивне статистике, и то аритметичком средином и медијаном од средњих вредности, а од мера варијабилитета стандардном девијацијом, као и најмањом и највећом вредношћу. Анализа расподела посматраних варијабла урађена је Колмогоров–Смирновљевим (*Kolmogorov–Smirnov*) тестом слагања ради примене параметарских аналитичких метода. У свакој анализи најпре су вршени тзв. скрининг-тестови за процену значајности разлике, па уколико је она постојала, примењивани су специфичнији тестови за прецизно утврђивање статистичке значајности разлика међу варија-

блама. У анализи резултата, у зависности од природе самих варијабли, коришћени су Ман–Витнијев (*Mann–Whitney*) тест суме рангова за поређење разлике између две групе параметарских података по једном обележју. За анализу два атрибутивна обележја коришћен је Пирсонов (*Pearson*)  $\chi^2$ -тест у облику таблица контингенције. Ради утврђивања предиктора исхода, од мултиплих статистичких метода употребљене су факторска и дискриминациона анализа. У свим примењеним аналитичким методама ниво значајности био је  $p < 0,05$ , а ниво високе статистичке значајности  $p < 0,01$ . Статистичка обрада је извршена применом компјутерског програма *SPSS for Windows*.

У бази података која је прављена за ову студију, а за потребе статистичке анализе, као јединице посматрања коришћена су мерења посматраних обележја, а не болесници. Ако су, на пример, код истог болесника постојала три мерења, то је регистровано као три јединице посматрања.

## РЕЗУЛТАТИ

Табела 1 приказује тежину клиничке слике и исход лечења у односу на групе испитаника по дијагнози (траума са сепсом, траума без сепсе). У табели 2 дати су дескриптивни параметри проинфламаторних цитокина *IL-8* и *IL-12*, а у табели 3 антиинфламаторних цитокина *IL-1ra* и *IL-4*, у односу на групе испитаника по дијагнози. Табела 4 приказује резултате и значајност поређења просечних вредности ових цитокина.

Анализа просечних вредности посматраних параметара показала је да постоје статистички високо значајне разлике у односу на *IL-8* и *IL-1ra*. Просечне вредности *IL-12* и *IL-4* нису се статистички значајно разликовале у односу на две посматране групе испита-

**Табела 1.** Тежина клиничке слике и исход у односу на дијагнозу  
**Table 1.** Clinical status severity and outcome according to diagnosis

Дијагноза Diagnosis	MODS	SIRS	Умрли Nonsurvivors	Преживели Survivors
Траума без сепсе Trauma without sepsis	4 (40%)	6 (60%)	2 (20%)	8 (80%)
Траума са сепсом Trauma with sepsis	21 (84%)	4 (16%)	14 (56%)	11 (44%)

**Табела 2.** Дескриптивни параметри проинфламаторних цитокина *IL-8* и *IL-12*

**Table 2.** Descriptive parameters of proinflammatory cytokines *IL-8* and *IL-12*

Цитокини Cytokines	Дијагноза Diagnosis	N	$\bar{X}$	SD	SE	Min.	Max.	Med.
<i>IL-8</i> (pg/ml)	Траума са сепсом Trauma with sepsis	56	1148.48	3421.61	457.23	0.00	12989.00	2182.10
	Траума без сепсе Trauma without sepsis	20	5.05	5.64	1.26	0.00	19.00	7.00
<i>IL-12</i> (pg/ml)	Траума са сепсом Trauma with sepsis	56	56.42	75.36	10.07	0.00	426.00	82.42
	Траума без сепсе Trauma without sepsis	20	30.90	23.45	0.84	0.00	79.00	28.70

N – број болесника;  $\bar{X}$  – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; SE – стандардна грешка; Min. – најмања вредност; Max. – највећа вредност; Med. – медијана

N – number of patients;  $\bar{X}$  – mean value; SD – standard deviation; SE – standard error; Min. – minimal value; Max. – maximal value; Med. – median

**Табела 3.** Дескриптивни параметри антиинфламаторних цитокина *IL-1ra* и *IL-4*  
**Table 3.** Descriptive parameters of antiinflammatory cytokines *IL-1ra* and *IL-4*

Цитокини Cytokines	Дијагноза Diagnosis	N	$\bar{X}$	SD	SE	Min.	Max.	Med.
<i>IL-1ra</i> (pg/ml)	Траума са сепсом Trauma with sepsis	56	1138.30	1733.74	231.68	36.00	5000.00	1847.22
	Траума без сепсе Trauma without sepsis	20	310.05	563.15	125.92	24.00	2193.00	738.10
<i>IL-4</i> (pg/ml)	Траума са сепсом Trauma with sepsis	56	0.23	0.14	0.01	0.03	0.70	0.27
	Траума без сепсе Trauma without sepsis	20	0.24	0.20	0.04	0.00	0.70	0.29

**Табела 4.** Резултати и значајност поређења просечних вредности проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина у односу на дијагнозу  
**Table 4.** Results and statistical significance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines mean values comparison according to diagnosis

Цитокини Cytokines	Z	df	p
<i>IL-8</i>	4.057	74	<0.01
<i>IL-12</i>	1.629	74	>0.05
<i>IL-1ra</i>	3.169	74	<0.01
<i>IL-4</i>	0.419	74	>0.05

ника. Просечне вредности *IL-8* показују статистички високо значајну разлику ( $Z=4,057$ ;  $df=74$ ;  $p<0,01$ ) у односу на две посматране групе. Ова разлика је настала због тога што су просечне вредности овог цитокина биле 230 пута веће код мушкараца са сепсом. Просечне вредности *IL-1ra* показују статистички високо значајну разлику ( $Z=3,169$ ;  $df=74$ ;  $p<0,01$ ) у односу на две посматране групе. Ова разлика је настала због тога што су просечне вредности овог цитокина биле 3,7 пута веће код повређених болесника са сепсом.

Факторска анализа утицаја проинфламаторних цитокина на врсту дијагнозе показује да је најзначајнији предиктор појаве сепсе као компликације трауме *IL-8* ( $p=-0,255$ ;  $df=86$ ;  $p<0,01$ ). Повећане вредности *IL-8* упућују на повреду удружену са сепсом са статистички високом значајношћу. *IL-12* је слаб предиктор врсте дијагнозе. Факторска анализа утицаја антиинфламаторних цитокина на врсту дијагнозе показује да је најзначајнији предиктор појаве сепсе као компликације трауме *IL-1ra* ( $p=-0,284$ ;  $df=86$ ;  $p<0,01$ ). Повећане вредности *IL-1ra* упућују на повреду удружену са сепсом са статистички високом значајношћу. *IL-4* није значајан предиктор врсте дијагнозе.

## ДИСКУСИЈА

Дискриминациона анализа концентрације цитокина показала је да су добри предиктори врсте дијагнозе (траума са сепсом и траума без сепсе) *IL-8* и *IL-1ra*, чије повећане вредности са статистички високом значајношћу упућују на повреду удружену са сепсом. Остали проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини нису били значајни предиктори врсте дијагнозе. У неколико других студија повећани нивои антиинфламаторних цитокина код особа које су повређене корелирали су с тежином повреде и повећаним ризиком од настанка компликација, као што су акутни респира-

торни дистрес синдром (енгл. *acute respiratory distress syndrome – ARDS*) или сепсе [5, 6], што је у складу с резултатима нашег истраживања.

У групи повређених особа које смо испитивали било је релативно младих, претходно здравих људи (просечне старости од 31,5 година) који су доживели експлозивну или прострелну повреду. Инфекција, односно развој сепсе као компликације значајно утиче на прогнозу исхода лечења болесника у овом истраживању. Постојање инфекције код ових болесника значајно је повећало тежину клиничке слике и стопу морталитета, која је била пет пута већа код испитаника са сепсом.

У нашем истраживању већина испитаника је имала повреде екстремитета, али и експлозивне и прострелне повреде грудног коша и трбуха. Тада су степен виталне угрожености политрауматизованог болесника одређивали редослед и време свих хируршких захвата, па и коначне фиксације фрактура. Када је повреда била праћена сепсом, учесталост MODS је била 40-84%. Поред сепсе, сви испитаници су били подвргнути и другим стимулусима који изазивају феномен „другог удара“, као што су губитак крви, вишеструке трансфузије крви и вишеструки хируршки захвати. То би могло бити једно од објашњења за високу инциденцију MODS и стопу смртности од преко 50%. Време операције повреде треба пажљиво одабрати због тога што секундарна операција може деловати као феномен „другог удара“ и проузроковати детериорацију клиничког стања (MODS). Феномен „другог удара“ код особа са вишеструким повредама може бити изазван низом фактора, као што су губитак крви, бактеријемја, инфекције и хируршки поступци [7].

Код особа које су оперисане или поврђене може се као компликација развити сепса повезана са продором бактерија из црева у системски крвоток. Бактерије и токсини могу преко портне вене доспети до јетре [8]. Оштећен интегритет интестиналне мукозне ендотелне и епителне баријере доводи до продора бактерија, њихове ДНК и токсина у вену порту [9, 10]. Упркос великом броју студија, извор инфламаторних медијатора у шоку није потпуно разјашњен, нарочито у ситуацијама у којима су тзв. недужни органи подвргнути микроваскуларном запаљењу [11]. С обзиром на постојање повреде, код свих болесника нашег истраживања цревна баријера је њоме могла бити оштећена било директним дејством трауме, исхемијом, односно реперфузијом, или дејством ендотоксина. Ендотоксемија је

установљена и код повређених испитаника код који се сепса није развила [12].

Купферове ћелије у јетри су популација макрофага у људском телу с највећом концентрацијом. Због тога хируршка или трауматска оштећења висцералних органа у трбуху имају снажан утицај на стварање инфламаторних медијатора и хомеостатске одговоре, као што је стварање протеина акутне фазе [13]. У нашем истраживању већина испитаника била је у стању хеморагичног шока. Стимулуси за стварање цитокина у хеморагичном шоку су били квалитативно различити и специфични за орган. Након хеморагичног шока болесници често подлежу рефрактерној сепси, као што се показало и у нашем истраживању. Ово запажање је основ за постављање теорије да хеморагични шок доводи до „прајминга” специфичних ћелијских популација да последично реагују на одређени начин [14]. „Прајминг” у овом случају значи да постоји повећан капацитет за стварање цитокина. Чак и мања стимулација, као што је мала количина ендотоксина, може изазвати нагли и потенцијално леталан одговор ћелија претходно подвргнутих „прајмингу” (афициране ћелије).

Већина наших испитаника с експлозивним и прострелним повредама имала је хиповолемични трауматски шок. Овај тип шока се разликује од „чисто” хиповолемичног шока по томе што се суперпонирају ефекти ослобађања медијатора због ткивног оштећења и хиповолемије. Ткивна хипоксија, која се јавља у хиповолемичном трауматском шоку, такође је потентан стимулус за проинфламаторну активацију макрофага [15]. Када се парцијални притисак кисеоника ( $pO_2$ ) у рани смањи, капацитет леукоцита за убијање бактерија (мерен потрошњом кисеоника и стварањем супероксида) значајно је оштећен – за више од 50% при вредности  $pO_2$  мањој од 45, односно 80 mm Hg и pH мањој од 7, а управо се овакви услови често налазе у ранама [16]. Ризик од инфекције ране се повећава експоненцијално када се поткожни  $pO_2$  смањи испод 90 mm Hg. Перфузија ткива и оксигенација су важне компоненте имунолошке одбране од инфекције ране [17].

У нашем истраживању већина болесника са MODS имала је ARDS и друга инфективна жаришта. Према хипотези два удара, код болесника са ARDS друга инфективна жаришта представљају тзв. секундарни удар, који се наноси претходно оштећеном организму, чиме се регулисани одговор организма претвара у акцелерисани или дисрегулисани одговор (синдром акцелерисаног системског инфламаторног одговора), што је окидач за нову или прогресивну дисфункцију органа.

Већина болесника умре од сепсе због претеране активације инфламаторног одговора организма, следствене коагулопатије и дисрегулације контроле вазоактивног тонуса. Данас се претпоставља да се кључни део овог одговора организма догађа на нивоу урођене одбране, без потребе за процесирањем антигена или клонском експанзијом ћелија усмерених према инвазивном патогену [18]. Урођени имунски систем (макрофаги, неутрофили, ћелије „природне убице” и

алтернативни пут комплемента) се развио у рани брзи систем одговора на инвазију микроба. Због тога тешка сепса најчешће има веома брз, изненадан и снажан ток, што потврђује и наше клиничко искуство.

У клиничкој пракси је познато, а с тиме су у сагласности и наша искуства, да постоје велике разлике међу људима, па се поставља питање због чега неки болесници преживе тешку сепсу, а неки не. Данас се сматра да је полиморфизам гена за цитокине главна детерминанта ових разлика у преживљавању.

Сви испитаници нашег истраживања били су подвргнути хируршком лечењу у општој анестезији и налазили су се под дејством анестетика дуже или краће време. Осим тога, и у Одељењу интензивне терапије по потреби су примали опиоидне аналгетике, хипнотике и седативе. Пошто леукоцити имају рецепторе за све ове врсте лекова, њихов утицај на имунско стање болесника не сме се занемарити [19]. Већина болесника примала је вишеструке трансфузије крви, што је морало утицати на њихово имунолошко стање. Постојање дисфункционалних (оштећених) еритроцита повезано је са компликацијама сепсе и смртним исходом након трауме [20].

У нашем испитивању не постоје разлике у концентрацији IL-4 између група. Засада нисмо нашли податке у литератури који би подржали наше резултате, те стога наводимо нека од могућих објашњења. Цитокини су паракрини агенси, што значи да делују локално у различитим ткивима где се стварају. Стварање цитокина у различитим ткивима делом зависи од близине места где је деловао стимулус који је изазвао оштећење. Изгледа да се концентрација цитокина повећава са тежином оштећења. Међутим, тешко је корелирати концентрацију одређеног цитокина у плазми с укупном екстензивношћу оштећења ткива у клиничким истраживањима. Тешкоћа у налажењу корелације јавља се због тога што су цитокини компоненте аутокриног и паракриног система, чија је функција да сигнализира на локално постојање запаљења у суседном ткиву. Такође, ови медијатори имају кратак полуживот. Евидентно је да су у различитим студијама односи активности цитокина у серуму болесника са MODS након сепсе и повређивања недоследни и променљиви. До овога могу довести инхерентни фактори везани за сам организам, време узимања узорак у односу на настанак MODS, варијабилни степени тежине сепсе и трауме, веома изражене варијације између особа (генски полиморфизам) и методе мерења концентрације цитокина. Осим тога, треба имати у виду синергизам и антагонизам цитокина [21, 22]. Изостанак детектабилних цитокина у периферној крви не искључује локално стварање у запаљеном органу с повременим преливањем у системску циркулацију. Управо ова опречност у резултатима различитих студија указује на потребу даљих истраживања у том правцу. Међутим, све ово се може применити и на остале проинфламаторне и антиинфламаторне цитокине које смо проучавали, а сви они су показивали статистички значајне разлике између група болесника по дијагно-



зи, тежини клиничке слике и исходу лечења. У највећем броју случајева у питању је била статистички високо значајна разлика.

## ЗАКЉУЧАК

Сепса је главни узрок смрти након повређивања (ако се изузму тешке краниocereбралне повреде). Повреда и крварење значајно утичу на имунски одговор посредован ћелијама. Инциденција и смртност од сепсе су потцењени због тога што није опште правило да се сепса региструје као примарна дијагноза. Упркос нај-

савременијим мерама супортивне терапије, *MODS*, који се често јавља код особа са сепсом, носи са собом и високу стопу морталитета – више од 50%. Због тога истраживања имунског одговора, проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина код особа које су доживеле трауму која је компликована сепсом имају велики значај у разумевању патофизиологије *MODS* и примене имуномодулације у терапијске сврхе.

Из резултата нашег истраживања може се закључити да сепса као компликација повреде веома појачава имуноинфламаторни одговор, чији су најпозданији показатељи нивои *IL-8* и *IL-1ra*, за разлику од *IL-12* и *IL-4*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-8.
2. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth.* 1996; 77:11-6.
3. Sherwood ER, Koutrouvelis A. Trauma-induced immunosuppression: pathogenesis and treatment. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2000. p.51-62.
4. Cavaillon JM, Adib-Conquy MA. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines in sepsis. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, editors. *The Sepsis Text.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002. p.159-95.
5. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuen U, Trentz O, et al. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma.* 1997; 42:863-70.
6. Sherry RM, Cue JI, Goddard JK, Parramore JB, DiPiro JT. Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients. *J Trauma.* 1996; 40:613-6.
7. Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gänsslen A, Hildebrand F, Zech S, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma.* 2001; 50:989-1000.
8. Lemaire LC, van Wagenveld BA, van Gulik TM, Dankert J, van Lanschot JJ, Gouma DJ. Bacterial translocation to the thoracic duct in a setting of ischemia, partial resection and reperfusion of the porcine liver. *Dig Surg.* 1999; 16(3):222-8.
9. Sun Z, Wang X, Deng X, Börjesson A, Wallén R, Hallberg E, et al. Phagocytic and intestinal endothelial and epithelial barrier function during the early stage of small intestinal ischemia and reperfusion injury. *Shock.* 2000; 13(3):209-16.
10. Kücükyaydin M, Kocaoğlu C, Köksal F, Kortaş O. Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(1):41-3.
11. Mitsuoka H, Kistler EB, Schmid-Schonbein GW. Protease inhibition in the intestinal lumen: attenuation of systemic inflammation and early indicators of multiple organ failure in shock. *Shock.* 2002; 17(3):205-9.
12. Marshall JC, Walker PM, Foster DM, Harris D, Ribeiro M, Paice J, et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care.* 2002; 6(4):342-8.
13. Forsythe RM, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA. Lipopolysaccharide-induced enterocyte-derived nitric oxide induces intestinal monolayer permeability in an autocrine fashion. *Shock.* 2002; 17(3):180-4.
14. Kane JM, Billiar TR. The cytokine response to hemorrhagic shock. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1997. p.42-51.
15. Goris RJA. Pathophysiology of shock in trauma. *Eur J Surg.* 2000; 166:100-11.
16. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg.* 1997; 132:991-6.
17. Hopf HW, Hunt T, West JM, Blomquist P, Goodson WH 3rd, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997; 132:997-1004.
18. Hopkins P, Cohen J. Toll-like receptors: the key to the stable door? *Crit Care.* 2002; 6:99-101.
19. Kummer C, Netto FS, Marshall JC. The immunomodulatory effects of anesthetic and analgesic agents. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002. p.150-62.
20. Liese AM, Siddiqi MQ, Siegel JH, Denny T, Spolarics Z. Augmented TNF-alpha and IL-10 production by primed human monocytes following interaction with oxidatively modified autologous erythrocytes. *J Leukoc Biol.* 2001; 70:289-96.
21. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. *Cellular and Molecular Immunology.* 4th ed. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders; 2000. p.235.
22. Schwacha MG, Samy A, Chaudry IH. Gender and cell-mediated immunity following trauma, shock and sepsis. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002. p.50-61.

## The Influence of Sepsis as a Complication after Trauma on Immune Response to Injury

Maja Šurbatović, Darko Mirković, Sonja S. Radaković, Miodrag Jevtić, Nikola S. Filipović

Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Mortality rate in trauma complicated with sepsis is exceeding 50%. Outcome is not determined only by infection or trauma, but also by the intensity of immuno-inflammatory response.

**Objective** The aim of this study was to determine the influence of sepsis on the immuno-inflammatory response, in the group of 35 traumatized men, of which in 25 cases trauma was complicated with sepsis.

**Methods** Cytokines were measured by ELISA test in plasma. Blood samples were drawn on the first, third and fifth day after ICU admission.

**Results** Proinflammatory cytokine IL-8 was 230-fold higher in trauma + sepsis group (1148.48 vs. 5.05 pg/ml;  $p < 0.01$ ), and anti-inflammatory cytokine IL-1ra was 4-fold higher (1138.3 vs. 310.05 pg/ml;  $p < 0.01$ ), whereas IL-12 and IL-4 showed no significant difference between the groups.

**Conclusion** We concluded that sepsis, as a complication after trauma, drastically enhances immuno-inflammatory response to insult, as indicated by IL-8 and IL-1ra, but not IL-12 and IL-4.

**Keywords:** cytokines; IL-8; IL-12; IL-1ra; IL-4; sepsis; trauma

Примљен • Received: 10/09/2009

Прихваћен • Accepted: 17/11/2009