

## СИНДРОМ СИСТЕМСКОГ ЗАПАЉЕЊСКОГ ОДГОВОРА КОД ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА СА СЕПСОМ

Драган Ј. МИЛИЋ<sup>1</sup>, Миљко А. ПЕЈИЋ<sup>2</sup>, Саша С. ЖИВИЋ<sup>1</sup>, Александар Д. КАРАНИКОЛИЋ<sup>1</sup>,  
Слободан ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Милан РАДОЈКОВИЋ<sup>1</sup>

1. Хируршка клиника, Клинички центар, Ниш; 2. Хируршко одељење, Здравствени центар, Ужице

### КРАТАК САДРЖАЈ

Синдром системског запаљењског одговора и сепса честа су појава код хируршких болесника и представљају један од главних фактора морталитета и морбидитета у јединицама интензивне неге. Патогенеза овог синдрома сваки дан бива све јаснија, што ће у блиској будућности вероватно довести и до повољнијег исхода лечења болесника са овим синдромом. Ипак, до сада примењивани терапеутски приступи, који су уведени након великих и обећавајућих студија спроведених како *in vitro*, тако и *in vivo* условима (експериментални модели), нису испунили очекивања. Циљ овог прегледног рада је да представи савремена схватања настанка и третмана системског запаљењског одговора код хируршких болесника са сепсом.

**Кључне речи:** синдром системског запаљењског одговора, хируршки болесници, сепса.

### УВОД

Сепса је значајан проблем у савременој медицини и један од најтеже решивих проблема у јединицама хируршке интензивне неге. Процењује се да је сваке године у Сједињеним Америчким Државама и у Европи од 400.000 до 500.000 болесника погођено овим стањем. Морбидитет и смртност су остали високи упркос побољшањима у реанимационици и антимикробним терапијским процедурама. Стопа смртности се креће од 40%, за некомплицоване сепсе, до 80%, за болеснике са септичким шоком и мултиорганском дисфункцијом (MODS) [1].

Патогенеза овог озбиљног стања данас је много јаснија. Веће разумевање сложене међуделовања имунолошких, запаљењских и хематолошких медијатора може довести до развоја нових ефикасних терапијских процедура. Рано препознавање сепсе и синдрома системског запаљењског одговора (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) код тешко оболелих и предузимање адекватне терапије доводи до смањења морбидитета, морталитета, као и дужине њихове хоспитализације. Овај прегледни рад представиће патофизиолошку основу појаве клиничких знакова сепсе и SIRS, како би се омогућило рано препознавање ових стања и благовремено предузимање одговарајуће терапије.

Сепса се раније доводила у везу са бројним терминима и номенклатурама, одражавајући како сложеност овог стања, тако и сличност запаљењског одговора на различите етиолошке факторе. Америчко друш-

тво грудних доктора – Америчко друштво за интензивну негу је 1991. године објавило дефиниције за SIRS и сепсу са циљем уједињавања дијагнозе и третмана ових стања и олакшавања тумачења резултата истраживања у овој области (Табела 1).

Схема физиолошких параметара приказана је у овој табели код критично оболелих као одговор на различите агенсе који нарушавају интегритет органа (травма, опекотине, панкреатитис, инфекција). Ови различити одговори на запаљење – леукоцитоза или тешка леукопенија, хипертермија или хипотермија, тахикардија и тахипнеја – заједнички су названи синдром системског запаљењског одговора (SIRS). Ова дефиниција наглашава значај запаљењског процеса у овим стањима без обзира на присуство инфекције. Термин сепса се користи за SIRS када се сумња на инфекцију или је, пак, она доказана.

Сепса се дели на тешку сепсу, када постоји присутна органска хиперфузија која се манифестује знацима органске дисфункције, као што су хипоксемија, олигурија, лактичка ацидоза или измењена церебрална функција. Септички шок представља тешку сепсу компликовану хипотензијом (која се дефинише систолним крвним притиском нижим од 90 mmHg упркос адекватној ресусцитацији) [2]. Сепса и SIRS се могу компликовати инсуфицијенцијом два или више органа, што се назива мултиорганском дисфункцијом (MODS), као последица развоја хиперфузије органа и следствене неадекватне оксигенације.

Системски запаљењски одговор може се јавити и код других тешких запаљењских стања, као што су

**ТАБЕЛА 1.** Дефиниција постојања синдрома системског запаљењског одговора и сепсе.

SIRS	Присуство два или више од наведених параметара: 1. температура >38°C или <36°C 2. тахикардија >90 откуцаја у минути 3. број респирација >20 удисаја у минути или PaCO <sub>2</sub> <4,3 kPa 4. број белих крвних зрнаца >12×10 <sup>9</sup> /l или <4×10 <sup>9</sup> /l или >10% незреле форме
Сепса	SIRS настао услед инфекције
Тешка сепса	Сепса са постојањем хиперфузије органа
Септички шок	Тешка сепса са присуством хипотензије (систолни крвни притисак <90 mmHg) упркос адекватној ресусцитацији или потреба за применом вазопресора – инотропних лекова, како би се одржао нормалан крвни притисак

панкреатитис и опекотине. Појава знакова запаљењског одговора лошије је дефинисана код трауме. У јединицама интензивне неге, грам-негативне бактерије су присутне код 50-60% болесника са сепсом, док су грам-позитивне бактерије присутне код 35-40% болесника. Преостали случајеви се јављају као последица дејства мање уобичајених проузроковача, као што су гљивице, вируси и протозое.

Термин који се раније често користио, а који је данас одбачен – септикемија – означавао је присуство бактерија које се размножавају у циркулацији (да би се разликовало од бактеријемие). Овај термин се, као што је већ речено, више не користи.

### Имунозапаљењски одговор

Сличност запаљењског одговора, упркос великом броју различитих етиолошких узрока, наводи на закључак да постоји заједничка патофизиолошка основа овог стања. Постоје све јаснији докази који указују на продукцију проинфламационих цитокина, вазоактивних медијатора и адхезивних молекула у имунозапаљењском процесу, који је заједнички и за *SIRS* и за сепсу. У сепси се активација имунских ћелија, преодоминантно фагоцита, појављује као одговор на присуство ендотоксина, који је по свом саставу липополисахарид (*LPS*). Он је компонента ћелијског зида грам-негативних бактерија који се у циркулацији везује за липополисахаридни везујући протеин. Овај комплекс се може везати за *CD-14* рецептор на ћелијској површини макрофага и циркулишућих моноцита, изазивајући њихову активацију [1].

Други агенси који могу стимулисати ови процес су ендотоксини грам-позитивних бактерија и продукти активације комплементног система, као што је *C5a*. Цитокини су растворљиви или протеински-нискомолекуларне тежине који регулишу специфични имуноски одговор и уједно делују као медијатори запаљења. Цитокине могу продуковати бројне ћелије и оне су плеотропне у свом дејству на мултипле таргет-ћелије. Делују на различите начине, у зависности од концентрације. У нижим концентрацијама имају паракрини ефекат, док у повезаним концентрацијама, као у сепси, цитокини испољавају ендокрини ефекат и делују системски. Дефинисано је неколико цитокина који учествују у развоју *SIRS* и сепсе, као на пример: *tumor necrosis factor a (TNFa)*, интерлеукини (*IL-1, IL-1b, IL-8, IL-6, IL-10, IL-4, IL-13*), интерферон *g (IFNg)* и трансформишући фактор раста *b (TGFb)* [4]. Циркулишуће концентрације појединих цитокина, као што су *TNFa, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10*, директно су повезане са морбидитетом и морталитетом код болесника са сепсом [5-7].

Продукција цитокина у сепси и *SIRS* раније је описивана као каскадна реакција. Ово није потпуно тачно јер постоје бројне студије које указују на амплификациони пут. Због тога је адекватније ову интеракцију цитокина посматрати као мрежну (*network*). *TNFa* и *IL-1b* су у највећој мери продукт моноклеарних леукоцита и настају као одговор на присуство ендотоксина. Они узрокују међусобно повећану синтезу и стимулишу продукцију *IL-6, IL-8* и *IL-10*. *TNFa* и

*IL-1b* изазивају грозницу и активирају коагулациони систем. *IL-6* стимулише продукцију протеина акутне фазе у јетри и делује инхибирајуће на продукцију *TNFa* и *IL-1b*. Високе циркулишуће концентрације *IL-6* у директној су вези са негативним исходом сепсе, што је одраз озбиљности болести пре него директна последица ефекта *IL-6*.

Контрола експресије инфламационих цитокина у генима одговорним за њихову продукцију под директним је утицајем интрацелуларних транскриптивних фактора, нарочито нуклеарног фактора *каппа В (NFkB)*. Високе вредности *NFkB* код болесника са сепсом повезане су са лошим исходом болести [8]. Као одговор организма на проинфламационе медијаторе постоји ендогена продукција антиинфламационих цитокина и њихових антагониста. Неколико антиинфламационих цитокина (*IL-4, IL-10, IL-13*) инхибирају продукцију цитокина леукоцитима. *IL-1* антагонист рецептор (*IL-1ra*), растворљиви антагонист цитокина, инхибира активност *IL-1* компетитивно се везујући за *IL-1* рецепторе.

Растворљиви *TNF* рецептори (*sTNFr*) су рецептори присутни у циркулацији. Сматра се да је њихова улога антагонистичка у односу на *TNF*, јер се везују за њега и спречавају његову биолошку акцију, мада у нижим концентрацијама *sTNFr* може деловати као носач цитокина.

Примена *IL-10* смањује продукцију *TNFa* и морталитет, док анти-*IL-10* повећава смртност код експерименталних животиња са сепсом [9, 10]. *IL-10* је пронађен у високим циркулишућим концентрацијама код болесника са сепсом који су умрли [11], док су ниже концентрације повезане са лошим исходом код болесника код којих се развио акутни респираторни дистрес синдром (*ARDS*) [12].

### Озледа ткива и запаљењски одговор

Патогенеза ткивне повреде је комплексна и не може се приписати једном појединачном фактору. Оштећење ткива јавља се током запаљења и представља прогресиван процес који се може завршити органском дисфункцијом или инсуфицијенцијом.

Циркулишући неутрофили интерреагују са васкуларним ендотелијумом у тростепеном процесу, који подразумева њихово прикупљање, адхезију и миграцију. Прикупљање леукоцита је под контролом проинфламационих цитокина, док се адхезија појављује као последица везивања леукоцитних *b2* интегрина за ендотелни интрацелуларни адхезивни молекул 1 (*ICAM-1*) [13]. Експресија адхезивних молекула је повећана код најтеже оболелих болесника са сепсом, а најјаче изражена код болесника са *MODS* [14, 15]. Након тога адхерирани леукоцити су способни да мигрирају у ткиво. Полиморфонуклеарни леукоцити су један од главних целуларних медијатора ткивног оштећења. Они се акумулирају у ткиву као одговор на присуство ендотоксина и проинфламационих цитокина, делујући преко *IL-8*, који је моћан хемоатрактант и активатор полиморфонуклеарних леукоцита.

Оштећење ткива се појављује након дегранулације леукоцита, коју продукују протеазе (еластазе и ма-

трикс-металопротеиназе, које денатуришу структуралне протеине), и продукције реактивног кисеониковог радикала. Активирани неутрофили продукују велике количине реактивних кисеоникових радикала из мембране која је везана за *NADPH* оксидазу. Она је такође део микробиолошког цитотоксичног система неутрофила [16].

### Органска дисфункција и запаљењски одговор

#### *Дисфункција респирационог система*

Плућна дисфункција је честа код болесника са сепсом или *SIRS* и манифестује се тахипнејом, хипоксемијом и респирационом алкалозом. Када је јако изражена, може напредовати до акутног оштећења плућа (*acute lung injury – ALI*) и акутног респирационог дистрес синдрома. *ARDS* се може јавити код 60% болесника са септичним шоком [17]. Примарни патолошки процес представљен је дисфункцијом ендотела плућних капилара, што доводи до интерстицијалног и алвеоларног едема богатог протеинима и фагоцитним имунским ћелијама. Ендотелна пермеабилност је повећана као одговор на дејство проинфламационих цитокина, са прогресијом до алвеоларне денудације и деструкције базалне мембране. Неутрофили су секвестрирани у плућима као одговор на дејство *IL-8*, при чему је доказано да је концентрација *IL-8* у бронхоалвеоларном испирку код болесника са *ARDS* директно повезана са смртним исходом оних болесника [12].

#### *Дисфункција кардиоваскуларног система*

И срце и крвни судови су осетљиви на ефекте проинфламационих цитокина, као и на вазоактивне супстанце присутне у великим количинама код болесника са сепсом. Азот-оксид (*NO*) синтетише азот-оксид синтетаза у васкуларном ендотелијуму и глатким мишићним ћелијама као одговор на дејство проинфламационих цитокина. Азот-оксид је вазоактивни медијатор одговоран за пад отпора у системском крвотоку, што доводи до хипотензије код болесника у септичком шоку [18]. Ова хипотензија може бити рефрактарна на примљену течности, инотропних лекова и конвенционалних вазоконстриктора.

*NO* синтетишу из *L*-аргинина све *NO* синтетазе изoenзима. Примена *L-N*-монометил-аргинина, који је аналог *L*-аргинину, блокира продукцију *NO* и у стању је да поврати васкуларни тонус код болесника који су у септичном шоку. У недавно објављеној студији показано је да доводи до повећања морталитета код болесника са септичним шоком [19]. Као одговор на пад крвног притиска јавља се повећани срчани аутпут (*output*). Барорецептори регулишу тахикардију и ударни волумен, повећавајући их као последицу смањеног афтерлоуда (*afterload*), при чему хиповолемија може смањити прилоуд (*preload*), па сходно томе и срчани аутпут. Ендотоксин и проинфламациони цитокини доводе до депресије миокарда. Ови ефекти се дешавају под дејством *NO*. Конститутивни *NO* у срцу је одговор на леукотропију, способност миокарда да се

релаксира, повећавајући на тај начин енд-дијастолно пуњење и перфузију коронарних артерија. *NO* смањује контрактилност миокарда и осетљивост на бета-адренергичке агенсе, делујући преко повећаних концентрација цикличног *GMP* (*cGMP*) [20].

### Метаболички поремећаји

Промена у хемодинамској регулацији доводи до неадекватне перфузије и артериовенског шанта, што за последицу има ткивну хипоксију и развој ацидозе. Многи савремени приступи у терапији имају за циљ да оптимизују дистрибуцију кисеоника у ткивима, побољшавајући перфузију и спречавајући настајак хипоксемије. На ћелијском нивоу постоје докази који указују да на нивоу митохондрија *NO* блокира ланац преноса цитохром-оксидазе на нивоу терминалних рецептора. Ово за последицу има настајак целуларне хипоксије, што и повећање концентрације реактивних кисеоникових радикала [21].

#### *Бубрежна дисфункција*

Акутна бубрежна инсуфицијенција компликује 50% свих случајева септичног шока и значајно повећава морталитет, представљајући део *MODS*. Неколико механизма сматра се одговорним за патогенезу акутне бубрежне инсуфицијенције, која се јавља током сепсе. У нормалним стањима бубрег одржава проток крви и гломеруларну филтрацију путем ауторегулационих механизма, који зависе од тонуса аферентних и еферентних артериола. Овај ауторегулациони механизам поремећен је у сепси. Системска вазодилатација изазвана цитокинима и следствена релативна хиповолемија код болесника са сепсом одговорни су за настајак бубрежне хипоерфузије. Бубрежна васкуларизација различито реагује на медијаторе системске вазодилатације, а и код експерименталних животиња се показало да бубрежни крвни проток има променљиве особине. Због тога је веома тешко предвидети и одредити бубрежни крвни проток на основу системских параметара крвног притиска.

Бубрег продукује унутрашње вазоконстрикторе као одговор на цитокине и ренин-ангиотензин-алдостерон систем. Нарочито метаболити арахидонске киселине из тромбоксана и леукотријена редукују крвни проток бубрега, док антагонисти ових материја имају протективне ефекте на бубрег. Слично другим ткивима, и бубрег је осетљив на ткивну озледу леукоцитима са агрегацијом неутрофила, која настаје као одговор на присуство хемокина и продукцију протеаза и реактивних кисеоникових радикала [22].

### Хематолошки поремећаји

Сепса је често удружена са поремећајима коагулације, и то секундарно, путем активације коагулационих путева цитокинима. Овако настала дисеминована интраваскуларна коагулација изазива како крвављења, тако и настајак микроваскуларних тром-

бова, за које се сматра да су један од механизма развоја MODS. Активација коагулације цитокинима се код болесника са сепсом одвија путем активације спољашњег пута коагулације, који зависи од ткивног фактора. Ткивни фактор је активатор кофактора за фактор VIIa, који је неопходан за активацију фактора IX и X у спољашњем путу коагулације. Моноцити и ендотелне ћелије стварају ткивни фактор као одговор на присуство ендотоксина, фракције комплемента или IL-6 и IL-8 [23]. Супресија антикоагулантног система даље продубљује прокоагулантно стање код ових болесника.

Антитромбин III (AT III) је инхибитор серин-протеазе, која је одговорна за коагулационе факторе IXa, Xa, XIa, XIIa и тромбин. Циркулишући нивои антитромбина III су смањени у сепси и шоку, при чему је запажено да је његова плазма-концентрација директно повезана са степеном морталитета. Недавно објављене студије су показале да надокнада антитромбина III значајно повећава преживљавање код болесника са септичним шоком [24].

Тромбомодулин је инхибитор коагулације којег продукују ендотелне ћелије и активатор је фибринолизе. Делује као протеин који се везује за тромбин, смањујући ефекте тромбина. Комплекс тромбин-тромбомодулин показује антикоагулантна својства тако што активира протеин C, који заједно са својим кофактором – протеином S – инактивира факторе V и VIII. У сепси је продукција тромбомодулина од стране ендотелних ћелија регулисана проинфламационим цитокинима, при чему се циркулишући ниво протеина S смањује [25].

### Лечење хируршких болесника са сепсом

Лечење тешко оболелих болесника са сепсом одвија се у јединицама интензивне неге. Рано откривање сепсе је важно за успех лечења јер се тако омогућује рана примена адекватне терапије. Циљ иницијалне ресусцитације и супортивне терапије је да одржи адекватну перфузију органа и обезбеди ткивну оксигенацију. Хипоксија се лечи давањем кисеоника у високој концентрацији, а мониторинг се врши пулсним оксиметром и редовним проверама гасних анализа крви. Механичка вентилација је често неопходна као подршка нарушеној респирационој функцији. Кардиоваскуларна подршка се обезбеђује надокнадом течности, давањем инотропних лекова и вазоконстриктора. Неопходна је микробиолошка анализа узорака – хемокултуре, уринокултуре и спутума, ради идентификације одговорних патогена. Антибиотска терапија започиње антибиотцима широког спектра, да би се касније, на основу антибиограма, преписали специфични антибиотици. Изостанак одговарајуће промптне антибиотске терапије је повезано са повећаним степеном морталитета. Треба истаћи да је некада неопходна хируршка интервенција у циљу ерадикације извора инфекције, извођењем лапаротомије, дренажом апсцеса или дебридманом ране. По могућству, треба одржати ентералну нутрицију код ових болесника, јер се на тај начин спречава атрофија цревне мукозе [26].

Нови терапијски модалитети, тзв. *magic bullets*, усредсређени на имунолошке компоненте одговора на патогенезу сепсе и SIRS, нису дали очекивана побољшања у односу на конвенционалне терапијске модалитете. Покушало се са применом антитела који би деловали на ендотоксин и TNF $\alpha$ . Егзогена администрација антагониста IL-1ra и sTNF $\alpha$ , кортикостероида и ибупрофена такође није дала жељене резултате. Истраживања у овој области се настављају и даље, са посебним освртом на примену антиоксиданса и антиинфламационих цитокина. Недавно је откривено да постоји генетски полиморфизам многих цитокина и инфламационих медијатора. Неки од ових полиморфизама су функционални, те је могуће да постоји различит одговор цитокина на стандардни стимулус. Ово такође указује на могућност постојања генетске предиспозиције са повећаним морталитетом од сепсе код појединих болесника. Први овакав полиморфизам описан је код TNF, али су они примећени и код IL-1b, IL-1ra и IL-10 [27]. Прецизна улога ових генетских варијација на исход сепсе тек треба да се објасни.

### ЗАКЉУЧАК

Сепса и SIRS прате бројна патолошка стања, при чему постоји комплексна патофизиологија њиховог настанка, коју треба расветлити. Боље познавање патолошких клиничких стања омогућиће рационалну употребу савремених терапијских процедура. Нови терапијски модалитети, који се базирају на промени имунског одговора, упркос обећавајућим *in vitro* и *in vivo* резултатима, нису дали очекиване резултате у клиничким студијама. Лечење ових болесника често се заснива на древној максими тражења извора инфекције и елиминације гноја кад год је то могуће. Треба обратити посебну пажњу на проток крви кроз ткива и органе и њихову оксигенацију, што је од кључног значаја за успешан третман ових болесника. Значај брзих одлука је есенцијалан у лечењу ових болесника, од којих, нажалост, многи и даље умиру.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Salvo I, De Cian W, Mussico M. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21:244-9.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. ACCP/SCCM consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
3. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiol Res* 1996; 32:752-63.
4. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:84-94.
5. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokines and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771-8.
6. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol* 1997; 66:101-95.
7. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103:565-75.
8. Paterson RL, Galley HF, Webster NR. Nuclear factor KB activation in the critically ill. *Br J Anaesth* 1998; 81:285-6.

9. Gerard C. Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177:547-50.
10. Standiford TJ, Strieter RM, Lukacs NW, Kunkel SL. Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia. *J Immunol* 1995; 155:2222-9.
11. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S. High levels of interleukin-10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immune* 1995; 63:2109-12.
12. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at risk patient groups. *Lancet* 1993; 341:643-7.
13. Xu H, Gonzalo JA, Pierre YS. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1 deficient mice. *J Exp Med* 1994; 180:95-109.
14. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ. Increased circulating adhesion molecules concentration in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994; 22:651-7.
15. Moss M, Gillespie MK, Ackerson L, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1782-6.
16. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 1995; 21:277-85.
17. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 1995; 332:27-37.
18. Rees DD, Monkhouse JE, Cambridge D, Moncada S. The role of nitric oxide in a conscious mouse model of endo-toxin shock. *Br J Pharmacol* 1995; 114:123.
19. Grover R, Lopez A, Lorente J. Multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:133.
20. Grocott-Masson RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998; 24:286-95.
21. Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C. Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat mitochondria and submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys* 1996; 328:85-92.
22. Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 1998; 53:34-37.
23. Neumann F, Ott I, Marx N. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3399-405.
24. Baudo F, Caimi TM, De Cataldo F. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multi-center study. *Intensive Care Med* 1998; 24:336-42.
25. Karima R, Matsumoto T, Hidemitsu J, Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med Today* 1999; 28:123-30.
26. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *New Engl J Med* 1999; 340:207-14.
27. Vincent J. New therapies in sepsis. *Chest* 1997; 112:330-8.

## SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN SURGICAL PATIENTS WITH SEPSIS

Dragan J. MILIĆ<sup>1</sup>, Miljko A. PEJIC<sup>2</sup>, Sasa S. ZIVIC<sup>1</sup>, Aleksandar D. KARANIKOLJEVIĆ<sup>1</sup>, Slobodan JOVANOVIĆ<sup>1</sup>, Milan RADOJKOVIĆ<sup>1</sup>

1. Surgical Clinic, Clinical Centre, Niš; 2. Department of Surgery, Health Centre, Uzice

### ABSTRACT

Systemic inflammatory response syndrome and sepsis are common in surgically treated patients. Systemic inflammatory response syndrome represents a major factor of morbidity and mortality in these patients. The pathogenesis of these syndromes has been increasingly clarified. The objective of this review is to present an overview of our current understanding of the pathophysiology underlying these conditions.

**Key words:** systemic inflammatory response syndrome, surgical patients, sepsis.

Dragan J. MILIĆ  
Hirurška klinika  
Klinički centar Niš, 18000 Niš  
Tel: 018 531 950  
E-mail: dmilic@ptt.yu