



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

АНАЛИЗА ЦИТОКИНСКОГ ПРОФИЛА ПОЛИТРАУМАТИЗОВАНИХ БОЛЕСНИКА ЛЕЧЕНИХ У ИНТЕНЗИВНОЈ НЕЗИ.

Овај пројекат је део макропројекта „Анализа фактора који доприносе настанку компликација и/или смртном исходу политрауматизованих пацијената лечених у интензивној нези“ који спроводи Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу у сарадњи са Клиничким центром «Крагујевац» у Крагујевцу.

Кључне речи :

политраума, цитокини, исход лечења

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Траума је шести узрок смрти у свету и чини око 10% укупног морталитета, док у популацији до 45 година траума је водећи узрок смрти. Највећи је морталитет код повреда насталих као последица падова, а на другом месту је саобраћајни трауматизам. Политраума се може дефинисати као повреда два или више телесних региона или органских система, изузимајући огуљотине и минималне повреде, где најмање једна повреда или комбинација неколико повреда угрожава живот пацијента, са вредношћу ICC скорa (Injury Severity Score) преко 16. До сада је утврђен велики број фактора који утиче на ток и настанак компликација код политрауматизованих пацијената, али многи могући фактори који доводе до настанка компликација и/или смртног исхода још увек нису довољно проучени: хематолошки параметри, интерлеукини 6,8,10,12,18, фактори коагулације, лактати терапијски алгоритми, врста и дужина механичке вентилације, дужина интензивног лечења, квалитет неге, инциденца адултног респираторног дистрес синдрома и мултиорганске дисфункције. Стога је циљ ове студије да утврди повезаност до сада непознатих фактора са настанком компликација или смртних исхода код политрауматизованих болесника.

Врста студије ће бити „кејс-контрол“, односно „случај-контрола“. Популација из које ће се узимати и случајеви и контроле су политрауматизовани пацијенти централне Интензивне неге и Ургентног центра Клиничког центра Крагујевац. Случајеви ће бити политрауматизовани пацијенти лечени у Ургентном центру и јединици интензивног лечења Клиничког центра у Крагујевцу са смртним исходом (случај 1), са сепсом (случај 2), пацијенти код којих је урађена хируршка реинтервенција (случај 3). Контроле ће бити политрауматизовани пацијенти лечени у Ургентном центру и јединици Интензивног лечења Клиничког центра у Крагујевцу код којих није дошло до настанка компликација и/или смртног исхода. За сваки случај биће изабране по две контроле, које су усклађене са случајем по старости и полу. Критеријуми за укључивање: политрауматизовани пацијенти, хоспитализовани у Ургентном центру и јединици Интензивног лечења Клиничког центра у Крагујевцу. Критеријуми за искључивање: деца млађа од 18 година, труднице, пацијенти од којих није добијен информативни пристајанак. Подаци ће бити статистички обрађени уз помоћ



статистичког програма СПСС верзија 18. У спровођењу ове студије поштоваће се принципи Хелсиншке декларације о заштити права субјеката истраживања, као и принципи Дobre клиничке праксе.

Циљ истраживања

Циљеви нашег истраживања су:

- 1) утврђивање повезаности нивоа проинфламаторних цитокина (интерлеукина 6, 8, 12 и 18) у серуму са настанком компликација и/или смртог исхода политрауматизованих пацијената лечених у јединици интензивне неге и у Ургентном центру КЦ Крагујевац;
- 2) утврђивање утицаја нивоа антиинфламаторних цитокина (интерлеукина 10, IL-10) на настанак компликација и/или смртог исхода код политрауматизованих болесника лечених у јединици интензивне неге и у Ургентном центру КЦ Крагујевац.

Актуелност истраживања:

Траума је шести узрок смрти у свету и чини око 10% укупног морталитета, док је пети узрок значајног инвалидитета. У популацији до 45 година траума је водећи узрок смрти. Око 40% повреда чине политрауматизовани пацијенти. Главни узрок смрти чине повреде ЦНС-а и искрварење ⁽¹⁾.

Највише повреда јавља се у узрасту од 14 до 29 година када преовлађује саобраћајни трауматизам. Други врх по учесталости повређивања је између 40 и 50 година када је највећи број повреда и даље везан за саобраћајне несреће, али се повећава и број повреда везан за падове, које следе по учесталости одмах иза. Трећу групу чине старији од 75 година и млађи од 7 година код којих доминирају падови као механизам повређивања ⁽²⁾. По полу међу трауматизованим пацијентима доминирају мушкарци са 70% све до 70 година, док у старијој узрастној групи постоји преобладање жена ^(2, 3). Укупно узевши, падови су најчешћи механизам повређивања са 37%, а прате их саобраћајни трауматизам са 30%-56,7% (иначе главни узрок повређивања од 14 до 75 године) и повреде ватреним оружјем (врхунац око 19 године) које јесу ређе, али су повезане са веома високим морталитетом ^(2, 5, 6). Генерално, највећа смртност је код повреда насталих као последица падова, а на другом месту је саобраћајни трауматизам. Морталитет је посебно висок код пацијената старијих од 75 година. Највиши морталитет имају повреде ватреним оружјем у свим узрастним групама ⁽²⁾. Укупни морталитет код политрауматизованих износи и до 17,0% у групи од 16 до 35 година ⁽³⁾. Узрок смрти код политрауме се разликује у времену када настаје, и на основу тога смрт може да настане непосредно након повреде (на месту повреде или у оквиру 60 мин.), рана смрт (ургентни центар или унутар 1-4сата након повреде) и касна смрт која се јавља након 1 недеље од повређивања ⁽⁴⁾. И даље је главни узрок смрти повреда ЦНС-а (21,6%-71,5%) и искрварење (12%-26%), а каснији узрок смрти су сепса (3,1%-17%) и мултиорганска дисфункција органа (1,6%-9%) ⁽²⁾.

Политраума се може дефинисати као повреда два или више телесних региона или органских система, изузимајући огуљотине и минималне повреде, где најмање једна повреда или комбинација неколико повреда угрожава живот пацијента, са вредношћу ИСС скора преко 16 ⁽⁷⁾.



Код политрауматизованих болесника често долази до настанка торакалне трауме. Под торакалном траумом подразумевамо повреде грудног коша и органа грудне дупље. Њих можемо да поделимо на пенетрантне и непенетрантне. Торакална траума је повезана са високим морталитетом. На срећу, највећи број торакалних повреда не захтева озбиљну хируршку интервенцију, већ се већина таквих повреда могу лечити једноставном торакостомијом, механичком вентилацијом, агресивном контролом бола и другим супортативним мерама⁽⁸⁾.

До сада је утврђен велики број фактора који утиче на ток и настанак компликација код политрауматизованих пацијената: механизам повређивања, врста повреде и индикације за хитну хируршку интервенцију^(9, 10), потреба за масивном трансфузијом крви⁽¹¹⁾, услови у којима настаје повреда⁽¹²⁾, сепса⁽¹³⁾, старије особе преко 60 година. Међутим, многи могући фактори који доводе до настанка компликација и/или смртог исхода још увек нису довољно проучени: хематолошки параметри (однос броја неутрофила и лимфоцита)⁽¹⁴⁾, хемодинамски одговор⁽¹⁵⁾, интерлеукини 6,8,10, 12 и 18^(16, 17), еритропоетин⁽¹⁸⁾, фактори коагулације⁽¹⁹⁾, лактати⁽²⁰⁾, терапијски алгоритми, хемодинамика на пријему, врста и дужина механичке вентилације, дужина интензивног лечења, квалитет неге, инциденца адултног респираторног дистрес синдрома и мултиорганске дисфункције⁽²¹⁾. Уједно, још увек постоје нека отворена и недовољно истражена питања: не постоји јасна дефиниција политрауме⁽²²⁾, као и начин збрињавања политрауматизованих на месту повреде (ко, како, када?)⁽²³⁾ У складу са тим, треба одредити време и начин збрињавања политрауматизованог пацијента у Ургентном центру, контролу штете и начин на који треба рано потпуно збринути болесника⁽²⁴⁾.

Ова студија ће омогућити процену повезаности до сада неистражених фактора са настанком компликација или смртог исхода политрауматизованих болесника, као и одговоре на конкретна практична питања и проблеме.

Предмет и опис истраживања:

задачи, методологија, очекивани резултати

Предмет нашег истраживања је утврђивање повезаности промене профила цитокина у серумима политрауматизованих болесника са настанком компликација и/или смртог исхода.

Методолошки је изабрана врста студије „кејс-контрол“, односно „случај-контрола“ због релативно мале стопе компликација и смртних исхода политрауматизованих болесника, као и због ограничености студије на само једно место истраживања. Заправо ће у оквиру овог пројекта бити постављено неколико студија случај контрола, у зависности од дефиниције „случаја“.

Пошто ће студија бити проспективна, студијску **популацију** из које ће се узимати и случајеви и контроле чиниће политрауматизовани болесници централне Интензивне неге и Ургентног центра Клиничког центра Крагујевац, лечени у наредне 3 године.

Случајеви ће бити политрауматизовани пацијенти лечени у интензивној нези са смртним исходом (случај 1), са сепсом (случај 2), као и пацијенти код којих је урађена хируршка реинтервенција (случај 3).

Контроле ће бити политрауматизовани пацијенти лечени у Ургентном центру и јединици Интензивног лечења Клиничког центра у Крагујевцу код којих није дошло до



настанка компликација и/или смртог исхода. За сваки случај биће изабране по две контроле, које ће бити усклађене са случајем по старости и полу.

Критеријуми за укључивање: политрауматизовани пацијенти, хоспитализовани у Ургентном центру и јединици Интензивног лечења Клиничког центра у Крагујевцу. Под политрауматизованим пацијентима подразумевамо пацијенте са повредом два или више телесних региона или органских система, изузимајући огуљотине и минималне повреде, где најмање једна повреда или комбинација неколико повреда угрожава живот пацијента, са вредношћу ИСС скоро преко 16.

Критеријуми за искључивање: болесници са траумом код којих вредност ИСС скоро је мања од 16 или имају трауму једног органског система, деца млађа од 18 година, труднице, пацијенти од којих није добијен информативни пристанак.

Величину узорка одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима посматраних варијабли од 25%. Уз такве параметре, потребно је **укупно 123 пацијената у обе групе**⁽²⁵⁾. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

За сваки случај ће из преосталих чланова студијске популације бити изабрани политрауматизовани пацијенти истог пола и сличне старости (± 1 година) код којих није дошло до развоја компликација и/или смртог исхода. Од изабраних пацијената истог пола и сличне старости (контролна група) биће случајно изабране 2 контроле коришћењем RANDBETWEEN функције Микрософт Ексцел-а.

Варијабле које ће бити праћене су:

- I. **Смртни исход** – утврђује се на основу потврде о смрти из историје болести пацијента.
- II. **Време настанка смртог исхода од момента повређивања**- утврђује се увидом у историју болести.
- III. **Механизам повређивања:** саобраћајни трауматизам-учесник у саобраћајној несрећи, пад са висине, рањавање (хладна и ватрена оружја), хемијске, термичке повреде, краш и бласт повреде, повреде на раду, у пољопривреди- утврђује се увидом у историју болести.
- IV. **Време повређивања**- утврђује се увидом у записник саобраћајне полиције и у историју болести.
- V. **Инфективне компликације и развој сепсе**-утврђује се на основу клиничке слике и налаза хемокултуре и бриса ране.
- VI. **Примена лекова** – утврђују се врста и доза лекова, пут примене и дужина примене, време од повреде до примене терапије- на основу увида у историју болести пацијента.
- VII. **Хируршка интервенција и реинтервенција код политрауматизованих болесника**- врста операције, дужина, временски период од повређивања до интервенције, оперативни тим- на основу увида у историју болести пацијента.
- VIII. **Индикације за реоперацију**- утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- IX. **Квалитет и дужина здравствене неге**- на основу увида у температурну листу и историју болести пацијента.
- X. **Врста интравенског катетера (централни или периферни)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.



- XI. **Дужина коришћења интравенског катетера (централног или периферног)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- XII. **Вештачка вентилација пацијента – постојање, врста и дужина** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- XIII. **Вредности рутинских хематолошких тестова (хематокрит, број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, МЦХЦ, МЦХ и МЦВ)** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- XIV. **Вредности рутинских биохемијских тестова (гликемија, уреа, креатинин, билирубин укупни и директни, аминотрансферазе, алкална фосфатаза, билирубин, албумини, глобулини, натријум, калијум, калцијум, хлор, бикарбонати, пХ крви, Ц-реактивни протеин и прокалцитонин)** – утврђују се увидом у историју болести пацијента.
- XV. **Вредности гасних анализа и сатурације хемоглобина**-утврђују се увидом у историју болести.
- XVI. **Вредности артеријског притиска и пулса**-утврђују се увидом у историју болести
- XVII. **Вредност Glasgow Сома скор**- утврђује се у првих 48 сати од пријема.
- XVIII. **Вредности АПАЦХЕ 2 скор** – утврђују се у првих 48 сати од пријема
- XIX. **Вредност ICC скор**- утврђује се 24 сата од пријема.
- XX. **Вредност AIS скор**- утврђује се 24 сата од пријема.
- XXI. **Рендгенграфија лобање, грудног коша, карлице и екстремитета**- ради се на пријему пацијента и потом према захтевима ординирајућих лекара. Налаз се утврђује увидом у историју болести пацијента.
- XXII. **Ултразвучни преглед трбуха**- налаз се утврђује увидом у историју болести пацијената.
- XXIII. **Визуализационе методе: MSCT, MRI, контрастна ангиографија и сцинтиграфија** са обележеним цироциналном- ради се по налогу ординирајућих лекара. Налаз се утврђује увидом у историју пацијената.
- XXIV. **Количина изгубљене крви**- налаз се утврђује интраоперативним налазом и губитком на дренажу.
- XXV. **Профилактика дубоке венске тромбозе**- врста и дужина примене- утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- XXVI. **Ниво интерлеукина 6, 8, 10, 12 и 18**- утврђују се мерењем помоћу ЕЛИСА тестова, уз помоћ комерцијалних китова.
- XXVII. **Вредност скале квалитета живота QoL**- утврђује се 3 месеца након повреде, па након 6 месеци.
- XXVIII. **Коморбидитет (врста акутне или хроничне болести која прати политрауму)** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.
- XXIX. **Пушење** (више од 5 цигарета дневно у последњих годину дана). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- XXX. **Алкохолемија у венској крви**- вредности се одређују токсиколошким анализом
- XXXI. **Уношење алкохола** - навести врсту, количину и учесталост. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.
- XXXII. **Наркоманија и друге токсиколошке анализе**- утврђује се увидом у историју болести.
- XXXIII. **Примена антибиотика**- утврђује се увидом у историју болести.
- XXXIV. **Примена опијатних и других аналгетика** - утврђује се увидом у историју болести
- XXXV. **Примена кортикостероида**- утврђује се увидом у историју болести
- XXXVI. **Старост пацијента у годинама** – утврђује се увидом у историју болести пацијента
- XXXVII. **Пол пацијента** – утврђује се увидом у историју болести пацијента.



Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма СПСС верзија 18. Подаци ће прво бити обрађени дескриптивно; за континуалне варијабле ће бити одређене мере централне тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између случајева и контрола ће бити тестирана студентовим Т-тестом за независне узорке (ако постоји нормална расподела вредности на основу Колмогоров-Смирновљевог теста) или Ман-Витнијевим тестом (ако нема нормалне расподеле). Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између случајева и контрола ће бити тестирана Хи-квадрат тестом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на категоријски исход (као и интеракција између предикторских варијабли) ће бити испитан помоћу логистичке регресије. Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који ће бити коришћен у овој студији је 0.05.

У спровођењу ове студије поштоваће се принципи Хелсиншке декларације о заштити права субјеката истраживања, као и принципи Добре клиничке праксе.

Значај истраживања:

Ова студија ће омогућити процену повезаности нивоа цитокина и до сада неистражених фактора са настанком компликација или смртог исхода политрауме, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама политрауматизованих болесника.

Очекивани резултат ове студије је да покаже да су до сада неистражени фактори и цитокини који су праћени овом студијом повезани са настанком смртог исхода и/или компликација код политрауматизованих пацијената.

На тај начин ће се створити услови за боље прилагођавање терапије потребама политрауматизованих болесника како би се компликације и смртност свели на минимум.

Временски оквир:

Студија ће се изводити у периоду од наредне три године, односно до децембра 2014.год. и обухватиће све политрауматизоване пацијенте који су у том временском интервалу лечени у јединици интензивног лечења и у Ургентном центру Клиничког центра у Крагујевцу.

Литература:

1. Soreide K. Epidemiology of major trauma. Br J Surg. 2009 Jul;96(7):697-8.
2. National Trauma Data Bank 2010 annual report
3. Buschmann C, Kühne CA, Lösch C, Nast-Kolb D, Ruchholtz S. Major trauma with multiple injuries in German children: a retrospective review. J Pediatr Orthop 2008;28(1): 1-5.
4. Trunkey DD, Trauma. Sci AM 1983; 249: 28-53



5. Alexandrescu R, O'Brien SJ, Lecky FE. A review of injury epidemiology in the UK and Europe: some methodological considerations in constructing rates. *BMC Public Health* 2009;10: 9:226.
6. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D. [Epidemiology of the severely injured patient. A prospective assessment of preclinical and clinical management. *AG Polytrauma of DGU*]. *Unfallchirurg*. 2000;103(5): 355-63. (Article in German)
7. Recommended Guidelines for Diagnostics and Therapy in Trauma Surgery <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/012-019e.htm>
8. Wanek S, Mayberry JC. Blunt thoracic trauma: flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. *Crit Care Clin* 2004;20(1): 71-81.
9. Nguyen-Thanh Q, Trésallet C, Langeron O, Riou B, Menegaux F. [Polytrauma is more severe after a free fall from a height than after a motor vehicle accident]. *Ann Chir* 2003;128(8): 526-9.
10. Richmond J, Egol KA, Koval KJ. Management of orthopaedic injuries in polytrauma patients. *Bull Hosp Jt Dis* 2001-2002;60(3-4):162-7.
11. Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, Euler E, Kay MV, Mutschler W, Kanz KG; Working Group on Polytrauma of German Trauma Society (DGU). Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang* 2007;92(1): 69-78.
12. Axel Malczyk et al, Car Crashes With Polytrauma In Southern Germany
13. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, Bombardier C, Calandra T, Jørgensen HS, Sylvester R, Boers M. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005;33(8): 1708-16.
14. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1): 5-14.
15. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Lefering R, Neugebauer E; Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Shock* 2001;15(2): 83-9.
16. Svoboda P, Kantorová I, Ochmann J: Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor-necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994;36: 336-340.
17. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP Jr, Samsel L, Ward NH 3rd, Clifton GL, Dash PK. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 2010;11: 7:19.
18. Quan L, Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Zhao D, Ogawa M, Maeda H. Postmortem serum erythropoietin level as a marker of survival time in injury deaths. *Forensic Sci Int* 2010;200(1-3): 117-22.
19. Tukić L, Stamatović D, Tarabar O, Elez M, Zorić M, Mandić-Radić S. Stečeni inhibitori faktora V kod bolesnika sa politraumom, *Vojnosanitetski preglad* 2005;62(7-8): 587-590.



20. Zehtabchi S, Sinert R, Soghoian S, Liu Y, Carmody K, Shah L, Kumar M, Lucchesi M. Identifying traumatic brain injury in patients with isolated head trauma: are arterial lactate and base deficit as helpful as in polytrauma? *Emerg Med J* 2007;24(5): 333-5.
21. Aldrian S, Koenig F, Weninger P, Vécsei V, Nau T. Characteristics of polytrauma patients between 1992 and 2002: what is changing? *Injury* 2007;38(9): 1059-64.
22. N Butcher, ZJ Balogh The definition of polytrauma: the need for international consensus *Injury, Int. J. Care Injured* 2009; 40S4, S12– S22
23. AH Schmidt, J Anglen, AD Nana, TF Varecka. Adult Trauma: Getting Through the Night *J. Bone Joint Surg. Am* 2010;92(2): 490-505.
24. LB Bone, P Giannoudis Femoral Shaft Fracture Fixation and Chest Injury After Polytrauma *J. Bone Joint Surg. Am* 2011;93(3): 311-317.
25. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. *Designing Clinical research*. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.