

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Olivera S. Đurić

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE,
KLINIČKI FAKTORI RIZIKA I ZNAČAJ
GENSKIH POLIMORFIZAMA ZA
NASTANAK POSTTRAUMATSKE SEPSE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Olivera S. Đurić

**EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS,
CLINICAL RISK FACTORS AND
SIGNIFICANCE OF GENETIC
POLYMORPHISMS IN OCCURRENCE OF
POSTTRAUMATIC SEPSIS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2019

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Marković-Denić,
Medicinski Fakultet u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Vesna Bumbaširević,
Medicinski Fakultet u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Branko Milaković,
Medicinski fakultet u Beogradu,
Predsednik komisije

Prof. dr Ivana Novaković,
Medicinski fakultet u Beogradu

Doc. dr Ivan Palibrk,
Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Nataša Maksimović,
Medicinski fakultet u Beogradu

Doc. dr Deana Medić,
Medicinski fakultet u Novom Sadu

Najsrdačnije se zahvaljujem:

*Mentoru **prof. dr Ljiljani Marković-Denić** na inspiraciji, ukazanom poverenju, znanju koje mi je prenela i konstantnoj podršci koju mi je pružala.*

*Komentoru **Prof. dr Vesni Bumbaširević** na ukazanom poverenju i značajnim sugestijama.*

*Članovima komisije, **prof. dr Branku Milakoviću, prof. dr Ivani Novaković, doc. dr. Ivanu Palibrku, prof. dr Nataši Maksimović i doc. dr Deani Medić** na korisnim sugestijama.*

***Prof. dr Ivani Novaković** na divnoj saradnji prilikom dizajniranja i sprovođenja genetičkog dela studije.*

***Dr. Sonji Pavlović** sa Instituta molekularnu genetiku i genetički inženjering na sprovođenju genetičke analize, statističke analize podataka i pomoći prilikom interpretacije rezultata.*

***Doc. dr Bojanu Jovanoviću** na pomoći prilikom praktičnog realizovanja kliničkog dela studije i interpretaciji rezultata.*

*Kolegama iz jedinice intenzivnog lečenja **Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije** na razumevanju i pomoći prilikom prikupljanja podataka.*

*Kolegama sa **Katedre za epidemiologiju** na kolegijalnosti, razumevanju i konstantnoj podršci.*

Tezu posvećujem roditeljima i bratu

Epidemiološke karakteristike, klinički faktori rizika i značaj genskih polimorfizama za nastanak posttraumatske sepsa

Sažetak

Trauma predstavlja vodeći uzrok smrti u grupi pacijenata do 40 godina. Sepsa je jedna od najčešćih i najznačajnijih infektivnih komplikacija u toku lečenja teško povređenih pacijenata. Definiše se kao životno-ugrožavajuće stanje sa insuficijencijom organa uzrokovano neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju. Imuno-inflamatorni odgovor u traumi i sepsi umnogome je determinisan genetskom predispozicijom za modulisanje i alteraciju proinflamatornih i antiinflamatornih procesa. Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (PPN) su najčešći tip genskih polimorfizama i predstavljaju normalnu varijaciju u naslednoj osnovi. Polimorfizmi gena za proinflamatorni citokin TNFA, TNF- β , kao i receptore slične Toll-u 2 i 4 (TLR2 i TLR4) i njihova povezanost sa sepsom nisu bili predmet dosadašnjih istraživanja u populaciji traumatizovanih pacijenata u našoj zemlji.

Cilj studije bila je procena epidemioloških karakteristika infekcija krvi i sepsa kod pacijenata sa traumom lečenih u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL). Procenjeni su incidencija, ishodi lečenja, uzročnici infekcija krvi (IK) i sepsa i njihova antimikrobna rezistencija, izvori infekcije kod sepsa i uticaj IK na ishod i preživljavanje kod sepsa, kao i faktori rizika za nastanak IK i sepsa. Drugi cilj studije bila je procena genetičkih faktora rizika za nastanak sepsa, odnosno distribucija PPN gena TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 kod pacijenata sa sepsom, pacijenta bez sepsa i zdravih pripadnika kontrolne grupe, kao i asocijacija ovih PPN sa nastankom sepsa. Pored toga procenjen je doprinos kliničkih i genetskih faktora rizika u predikciji sepsa nakon traume.

Sprovedena je prospektivna kohortna studija u koju je uključeno 406 odraslih pacijenata sa srednje teškom i teškom traumom hospitalizovanih duže od 48h u JIL Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije u periodu od 01.11.2014. do 30.04.2016. godine. Na prijemu su procenjeni brojni klinički paramteri i uzeta je krv za molekularno-genetičku analizu. Primarni ishodi su bili IK i sepsa, a sekundarni ishodi uzročnici IK i sepsa i antimikrobna rezistencija uzročnika.

U toku 5258 dana praćenja, 65 pacijenata je dobilo sepsu u toku lečenja (kumulativna incidencija 16%, stopa incidencije 15,7/1000 pacijenata-dana praćenja), dok je kod 57 pacijenata zabeleženo 62 epizode infekcije krvi (kumulativna incidencija 14%, stopa

incidencije 11.8/1000 pacijenata-dana praćenja). Nezavisni faktori rizika za nastanak sepse u multivarijantnoj logističkoj regresiji bili su SOFA skor na prijemu u JIL, hitna operacija abdomena, spoljne povrede, teška povreda grudnog koša-AIS ≥ 3 , teške povrede-ISS ≥ 16 i više od 7 dana na mehaničkoj ventilaciji. U genetičkoj analizi podataka u koju je uključeno 228 pacijenata, 44 pacijenata je imalo sepsu, 184 pacijenata sa traumom nije imalo sepsu, dok je 110 zdravih davalaca krvi predstavljalo kontrolnu grupu zdravih osoba. A alel rs1800629 TNFA gena značajno je češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod zdravih kontrola. T alel i CT+TT genotip rs4986791 (1196C/T) TLR4 gena su bili značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod traumatizovanih pacijenata bez sepse, dok je T alel bio značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod zdravih pripadnika kontrolne grupe. Nije uočena razlika između alela i genotipova ostalih PPN.

Rezultati ove studije ukazuju na visoku stopu infekcija krvi i sepse kod pacijenata sa traumom lečenih u JIL kao i na značaj određivanja parametara sa prijema u JIL u cilju selekcije pacijenata koji su u većem riziku za nastanak IK i sepse. Zajedno sa identifikovanjem kliničkih faktora rizika, određivanje PPN TNFA i TLR4 gena moglo bi doprineti ovoj selekciji i mogućnosti prevencije sepse kod teško povređenih pacijenata.

Ključne reči: trauma, infekcija krvi, sepsa, imunski odgovor, pojedinačni polimorfizmi nukleotida.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

Epidemiological characteristics, clinical risk factors and significance of genetic polymorphisms in occurrence of posttraumatic sepsis

Abstract

Trauma is the leading cause of death in a group of patients under the age of 40. Sepsis is one of the most common and most significant infectious complications during the treatment of severely injured patients. It is defined as a life-threatening condition with organ failure due to an inadequate host response to the infection. Immuno-inflammatory response in trauma and sepsis is largely determined by the genetic predisposition to modulate and alter the proinflammatory and anti-inflammatory processes. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the most common type of gene polymorphisms and represent a normal variation in human genome. Polymorphisms in the gene for proinflammatory cytokines TNFA, TNF- β , and Toll 2 and 4 (TLR2 and TLR4) receptors and their association with sepsis have not been evaluated in the population of traumatized patients in our country.

The primary aim of the study was to assess the epidemiological characteristics of bloodstream infections (BSI) and sepsis in patients with trauma, hospitalized in intensive care unit (ICU). The incidence, outcomes and sources of infection in BSI and sepsis, causative agents and their antimicrobial resistance, the effect of BSI on outcome and survival in sepsis, as well as the risk factors for the development of BSI and sepsis have been assessed. The second objective of the study was to assess the genetic risk factors for the occurrence of sepsis, i.e. the distribution of PPN gene TNFA, LTA, TLR2 and TLR4 in sepsis patients, sepsis-free patients and healthy controls, as well as the association of these PPNs with the occurrence of sepsis. In addition, the contribution of clinical and genetic risk factors in the prediction of sepsis following trauma, was assessed well.

A prospective cohort study was conducted including 406 adult patients with moderate and severe trauma and who were hospitalized for more than 48 hours in the ICU of the Emergency Center of the Clinical Center of Serbia in the period from 01.11.2014. until 30.4.2016. years. A number of clinical parameters were evaluated at admission and blood for genetic analysis was taken. The primary outcomes were BSI and sepsis, and secondary outcomes were causative agents of BSI and sepsis and antimicrobial resistance of the causative agent.

During 5258 days of follow-up, 65 patients developed sepsis (cumulative incidence 16%, incidence rate 15.7/1000 patients-days), while 62 episodes of BSI were recorded in 57 patients (cumulative incidence 14%, incidence rate 11.8/1000 patients-days). Independent risk factors for the occurrence of sepsis in the multivariate logistic regression analysis were SOFA score at admission, emergency surgery of abdomen, external injuries, severe injuries of thorax ($AIS \geq 3$), severe injuries ($ISS \geq 16$) and more than 7 days on the mechanical ventilation. In the genetic analysis, involving 228 patients, 44 patients had sepsis, 184 patients with trauma did not have a sepsis, while 110 healthy blood donors represented a control group of healthy individuals. A variant of the rs1800629 TNFA SNP was significantly more common in patients with posttraumatic sepsis than in healthy controls. T allele and CT + TT genotype of the rs4986791 (1196C / T) SNPs of the TLR4 gene were significantly more common in patients with posttraumatic sepsis than in traumatized patients without sepsis, while T allele was significantly more frequent in patients with posttraumatic sepsis than in healthy controls. There was no significant difference between alleles and genotypes of other SNPs.

The results of this study show a high rate of BSI and sepsis in trauma patients treated in ICU, as well as the importance of parameters assessed at the admission to JIL in order to select patients who are at greater risk for the development of BSI and sepsis. Together with the identification of clinical risk factors, the detection of SNPs in TNFA and TLR4 genes could contribute to this selection and the possibility of preventing sepsis in severely injured patients.

Key words: trauma, blood infection, sepsis, immune response, individual polymorphisms of nucleotides.

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i epidemiološke karakteristike traume	1
1.1.1. Definicija traume	1
1.1.2. Epidemiološke karakteristike traume	2
1.1.2.1. Morbiditet i mortalitet	2
1.1.2.2. Opterećenje društva povredama	6
1.2. Komplikacije lečenja pacijenata sa traumom	7
1.2.1. Bolničke infekcije kao komplikacija lečenja traume	9
1.2.1.1. Definicije bolničkih infekcija i nadzor nad bolničkim infekcijama	9
1.2.1.2. Bolničke infekcije kod pacijenata sa traumom	12
1.2.2. Bolničke infekcije krvi kao komplikacija lečenja trauma	13
1.2.2.1. Definicija infekcija krvi	13
1.2.2.2. Infekcije krvi kod pacijenata sa traumom	15
1.2.2.3. Infekcija krvi i sepsa kod pacijenata sa traumom	15
1.2.3. Sepsa kao komplikacija lečenja traume	16
1.2.3.1. Istorijat sepse	16
1.2.3.2. Definicija sepse	17
1.2.3.3. Epidemiološke karakteristike sepse	23
1.2.3.4. Ishodi lečenja pacijenata sa sepsom	24
1.2.3.5. Značaj hemokulture u postavljanju dijagnoze sepse	24
1.3. Patofiziologija sepse	25
1.3.1. Imunski odgovor u traumi i sepsi	25
1.3.2. Modeli imunskog odgovora u traumi i sepsi	28
1.3.3. Genetska osnova imunskog odgovora u sepsi	32
1.3.3.1. Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida	33
1.3.3.1.1. Polimorfizmi TNFA gena	34
1.3.3.1.2. Polimorfizam LTA gena	34
1.3.3.1.3. Polimorfizmi TLR gena	34
1.3.3.1.3.1. Polimorfizam TLR2 gena	35
1.3.3.1.3.2. Polimorfizam TLR4 gena	36
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	37
3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA	38
3.1. Dizajn studije	38

3.2. Mesto sprovođenja studije	38
3.3. Ispitanici	38
3.4. Primenjeni instrumenti-upitnici	39
3.4.1. Upitnici	39
3.4.2. Skoring sistemi	40
3.5. Praćenje pacijenata	43
3.6. Procena ishoda	43
3.6.1. Dijagnoza sepse	43
3.6.2. Dijagnoza infekcija povezanih sa zdravstvenom zaštitom (bolničkih infekcija)	44
3.7. Laboratorijske analize	45
3.7.1. Mikrobiološka analiza uzoraka krvi	45
3.7.2. Uzimanje krvi za molekularno-genetičku analizu	45
3.7.3. Molekularno-genetička analiza	46
3.7.3.1. Izolacija DNK	46
3.7.3.2. Genotipizacija	46
3.8. Statistička analiza podataka	51
4. REZULTATI	53
4.1. KOHORTNA STUDIJA	53
4.1.1. Deskripcija populacije	53
4.1.1.1. Demografske karakteristike pacijenata	54
4.1.1.2. Karakteristike pacijenata koje se odnose na kliničke parametre na prijemu.....	55
4.1.2. Karakteristike povreda	57
4.1.2.1. Uzroci povreda	57
4.1.2.2. Vrsta i distribucija povreda po sistemima organa	57
4.1.2.3. Težina povreda	58
4.1.3. Ishodi lečenja pacijenata sa traumom	59
4.1.4. Bolničke infekcije kao komplikacija lečenja pacijenata sa traumom	61
4.1.4.1. Incidencija bolničkih infekcija kod pacijenata sa traumom	61
4.1.4.2. Saglasnost američkih (CDC/NHSN) i evropskih (ECDC) kriterijuma za dijagnozu infekcija krvi	62
4.1.5. Epidemiološke karakteristike infekcija krvi kod pacijenata sa traumom	66
4.1.5.1. Incidencija infekcija krvi	66
4.1.5.2. Uzročnici IK kod pacijenata sa traumom	66
4.1.5.3. Antimikrobna rezistencija uzročnika infekcija krvi	67
4.1.5.4. Ishodi lečenja pacijenata u odnosu na IK	68
4.1.5.5. Karakteristike pacijenata u odnosu na prisustvo IK	69

4.1.5.6. Faktori rizika za nastanak infekcija krvi.....	74
4.1.6. Epidemiološke karakteristike sepse kod pacijenata sa traumom	76
4.1.6.1. Incidencija sepse	76
4.1.6.2. Poreklo sepse	76
4.1.6.3. Uzročnici sepse	77
4.1.6.4. Hemokulture u dijagnozi sepse	79
4.1.6.5. Antimikrobna rezistencija uzročnika sepse	81
4.1.6.6. Ishodi lečenja pacijenata sa sepsom	82
4.1.6.7. Karakteristike pacijenata u odnosu na nastanak sepse	83
4.1.6.8. Faktori rizika za nastanak sepse.....	88
4.1.7. Uticaj infekcija krvi na ishod lečenja sepse.....	90
4.1.7.1. Povezanost infekcije krvi i ishoda lečenja sepse.....	91
4.2. UGNJEŽDENA STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA.....	94
4.2.1. Deskripcija populacije	94
4.2.2. Karakteristike pacijenata uključenih u genetičku analizu	95
4.2.3. Ishodi lečenja pacijenata uključenih u genetičku analizu.....	96
4.2.4. Distribucija polimorfizama TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 gena u odnosu na Hardy-Weinberg-ov model ravnoteže.....	98
4.2.5. Učestalost genotipova i alela polimorfizama TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 gena i njihova povezanost sa nastankom sepse	99
4.2.5.1. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs1800629 TNFA gena	99
4.2.5.2. Ascocijacija polimorfizma rs1800629 TNFA gena sa nastankom sepse.....	100
4.2.5.3. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs361525 TNFA gena	101
4.2.5.4. Ascocijacija polimorfizma rs361525 TNFA gena sa nastankom sepse.....	101
4.2.5.5. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs909253 LTA gena.....	102
4.2.5.6. Ascocijacija polimorfizma rs909253 LTA gena sa nastankom sepse	103
4.2.5.7. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs3804099 TLR2 gena	103
4.2.5.8. Ascocijacija polimorfizma rs3804099 TLR2 gena sa nastankom sepse.....	104
4.2.5.9. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs4696480 TLR2 gena	105
4.2.5.10. Ascocijacija polimorfizma rs4696480 TLR2 gena sa nastankom sepse.....	105
4.2.5.11. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs3804100 TLR2 gena	106
4.2.5.12. Ascocijacija polimorfizma rs3804100 TLR2 gena sa nastankom sepse.....	107
4.2.5.13. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs4986790 TLR4 gena	107
4.2.5.14. Ascocijacija polimorfizma rs4986790 TLR4 gena sa nastankom sepse.....	108
4.2.5.15. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs4986791 TLR4 gena	109
4.2.5.16. Ascocijacija polimorfizma rs4986791 TLR4 gena sa nastankom sepse.....	109

4.2.6. Multivarijantna analiza kliničkih i genetičkih faktora rizika za nastanak posttraumatske sepse.....	110
5. DISKUSIJA	112
6. ZAKLJUČCI	129
7. LITERATURA	132

1. UVOD

1.1. Definicija i epidemiološke karakteristike traume

1.1.1. Definicija traume

Za razliku od oboljenja, kao prirodnog oštećenja zdravlja, koje se razvija spontano, pod uticajem kako spoljašnjih (egzogenih), tako i unutrašnjih (endogenih) faktora, povreda (trauma) je oštećenje tela (zdravlja) izazvano isključivo dejstvom spoljašnjih faktora (1). Definicija koja potiče od Baker-a iz 1984. godine, a koja je prihvaćena od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) jeste da je trauma „telesno oštećenje na organskom nivou, koje nastaje kao posledica naglog izlaganja mehaničkoj, toplotnoj, električnoj, hemijskoj energiji ili zračenju u opsegu koji prelaze prag fiziološke tolerancije organizma”. Povrede mogu nastati i usled funkcionalnog oštećenja organa u slučajevima utapanja, gušenja i smrzavanja, kada povreda proističe iz ugrožavanja vitalnih funkcija organizma (2).

Obzirom da trauma predstavlja širok entitet i da može nastati na različite načine i sa različitim posledicama po organizam, tako postoji veliki broj načina klasifikovanja povreda. Prema uzroku, povrede mogu biti: mehaničke, termičke, električne, radijacione i hemijske, biološke i psihogene. Prema delatnosti pri kojoj nastaju, povrede mogu biti sportske, saobraćajne, povrede na radu i povrede nastale u svakodnevnom životu. U odnosu na mehanizam nastanka, one se mogu podeliti na: saobraćajni udes, trovanja, padove, termičke povrede, utapanje, samopovređivanje, povrede oštrim predmetima itd. U odnosu na mesto delovanja etiološkog agensa povrede mogu biti direktne i indirektne. Prema broju etioloških činilaca koji su izazvali povredu i u odnosu na broj povređenih organa i organskih sistema povrede mogu biti: izolovane (jedan etiološki činilac je doveo do povrede jednog organa), multiple (jedan etiološki činilac je doveo do povrede dva ili više organa, regiona ili organskih sistema), kombinovane (više etioloških faktora je dovelo do povrede jednog organa ili regiona) i udružene (više etioloških činilaca je dovelo do povreda više organa, regija ili organskih sistema) (3).

Najsveobuhvatnija klasifikacija povreda svakako se nalazi u desetoj reviziji Međunarodne statističke klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), prema kojoj su sve povrede svrstane u dve osnovne grupe (4):

1. prema posledicama spoljnih faktora na organizam – grupa XIX – povrede, trovanja i ostale posledice delovanja spoljnih uzroka (S00-T98);

2. prema događaju i uslovima u spoljašnjoj sredini koji izazivaju povrede – grupa XX – spoljni uzroci morbiditeta i mortaliteta (V01-Y98)

Povrede se često klasifikuju u odnosu na nameru kao:

1. nenamerne (akcidentalne): saobraćajne nesreće, trovanje, padovi, požar, davljenje i ostale nenamerne povrede;
2. namerne (nanete sebi ili drugoj osobi): sampovređivanje, interpersonalno (međuljudsko) nasilje, ratovi i ostale namerne povrede; i
3. povrede nedetrminisane namere (5).

Bitan entitet koji se odnosi na obim i težinu povreda jeste politrauma koja predstavlja istovremeno oštećenje više organskih sistema sa posledničnim gubitkom homeostaze i teškim sistemskim reakcijama. Prema najnovijoj Berlinskoj definiciji, politrauma je povreda najmanje dve telesne regije sa težinom povreda prema Abbreviated Injury Scale (AIS) ≥ 3 , udružena sa jednim ili više sledećih fizioloških parametara: hipotenzija (sistolni pritisak ≤ 90 mmHg), stanje svesti (Glazgov koma skor ≤ 8), acidoza (bazni eksces ≤ -6), koagulopatija (INR $\geq 1,4$ ili aPTT ≥ 40 s), starost (≥ 70 godina) (6). To su povrede koje mogu biti hirurški zbrinute ali zbog sistemskog oštećenja vitalnih organa postoji neposredna opasnost po život.

1.1.2. Epidemiološke karakteristike traume

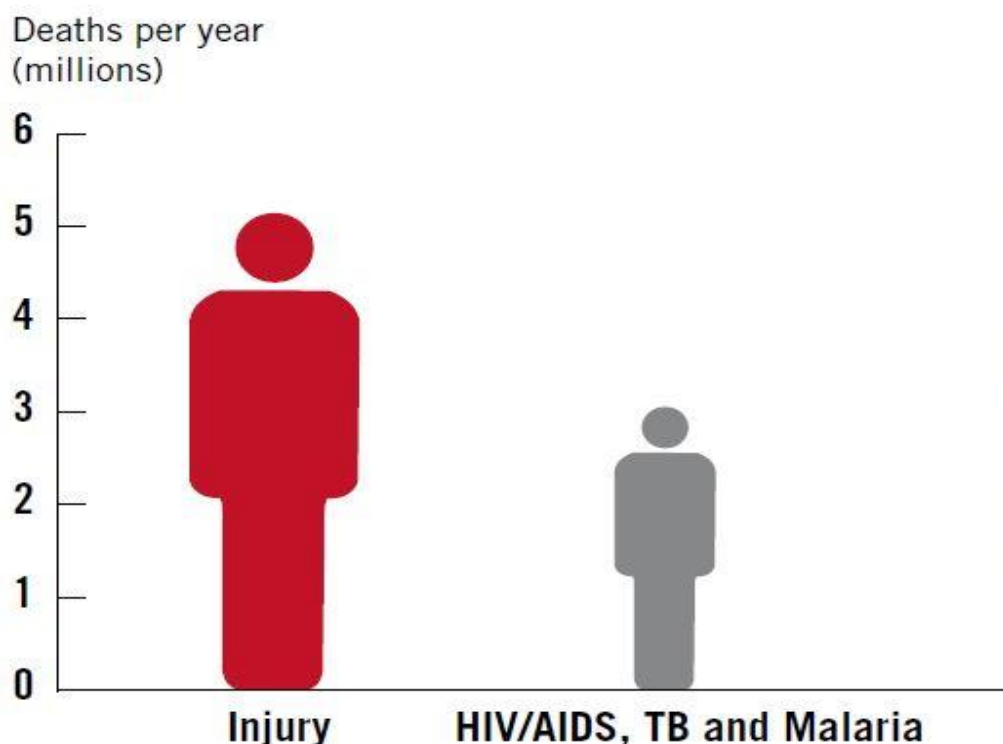
1.1.2.1. Morbiditet i mortalitet

Svake godine u svetu bude povređeno 312 miliona ljudi, od čega se više od 90% povreda dogodi u nerazvijenim zemljama usled intenzivne industrijalizacije, motorizacije i oružanih sukoba (7). Tako i stope morbiditeta i mortaliteta od traume variraju u odnosu na region sveta, socio-ekonomsku razvijenost, dostupnost zdravstvene zaštite i uzrasnu distribuciju stanovništva.

Stopu incidencije povreda je teško proceniti zbog ograničenja u registrovanju nefatalnih povreda širom sveta pa se mnoge studije oslanjaju uglavnom na prikazivanje stopa mortaliteta kao pokazatelja epidemiološkog stanja povreda. U dostupnoj literaturi se može pronaći tek nekolicina studija koje su koristile podatke iz dokumentacije o hospitalizaciji iz ustanova opšte prakse kao i iz trauma centara, pa tako možemo govoriti o stopi hospitalizacije kao indirektnom pokazatelju učestalosti povreda. Sistematski pregled koji je objedinio reprezentativne podatke nacionalnih studija u Evropi i Velikoj Britaniji pokazao je da se stopa prijema u urgentne centre zbog povreda kreće od 1340/100,000 godišnje u

Engleskoj, preko 7470/100,000 u Španiji do 11400/100,000 hospitalizacija u Norveškoj i 12900/100,000 u Grčkoj (8). Bitno je naglasiti da su stope incidencije u svim starosnim grupama više kod muškaraca nego kod žena, osim u starosnoj grupi preko 65 godina.

Trauma predstavlja vodeći uzrok smrti u starosnoj grupi ljudi mlađih od 40 godina (7). Procenjeno je da 5,8 miliona ljudi godišnje izgubi život usled nekog vida traume što predstavlja stopu mortaliteta od 83,7 na 100 000 stanovnika. Po učešću u svim uzrocima smrti trauma čini 9% svih smrtnih uzroka na svetu što je 1,7 puta više nego broj srtnih ishoda usled HIV/AIDS, tuberkuloze i malarije zajedno (slika 1) (7). Predviđa se da će do 2020 godine ovaj broj povećati na 8,4 miliona smrtnih ishoda godišnje, kao i da će povrede doći na drugo mesto (nakon HIV/AIDS) po godinama života korigovanih u odnosu na nesposobnost (engl. *Disability Adjusted Life Years* - DALY) (9). Zapanjujuć podatak koji ilustruje značaj ovog problema je da na dnevnom nivou 14000 ljudi dnevno umre usled povreda (7). Američko udruženje za hirurgiju i traumu je došlo do podataka da u Sjedinjenim Američkim Državama 180.000 smrtnih ishoda i 3 miliona nefatalnih povreda se desi godišnje što znači da na svaka tri minuta jedna osoba umre usled povrede (10).



Slika 1. Smrtni ishodi usled traume u odnosu na ostale vodeće uzroke smrti u svetu. (Izvor: WHO, *Injuries and violence: the facts 2014.*)

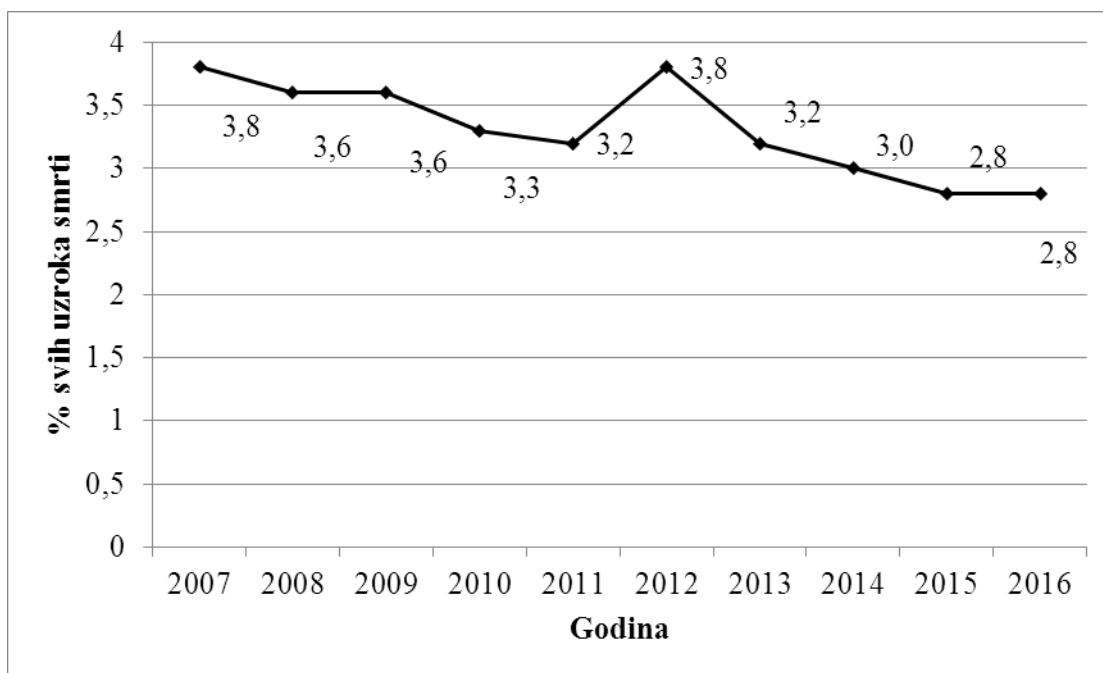
Dok podaci o hospitalizacijama sa dijagnozom povrede u Srbiji nisu dostupni u literaturi, „povrede, trovanja i ostale posledice spoljašnjih uzroka“, prema rezultatima Instituta za javno zdravlje Srbije, u poslednjih 10 godina beleže blagi trend opadanja, kako procentualnog učešća povreda u svim uzrocima smrti (sa 3,8% u 2007. godini na 2,8% u 2016. godini) tako i stopa mortaliteta (sa 52,4/100.000 u 2007. godini na 39,4/100.000 u 2016. godini) (tabela 1, grafikon 1 i 2) (11). Za sve navedene godine mortalitet je bio viši kod muškaraca nego kod žena.

Stopa mortaliteta u Srbiji za 2016. godinu niža je od stopa mortaliteta u Australiji (46,7 na 100.000) i u Iranu (44/100.000) (12, 13). Pad mortaliteta se beleži i u razvijenim zemljama i uglavnom je posledica smanjenja smrtnih ishoda zbog saobraćajnih nesreća nakon implementacije preventivnih mera i programa za unapređenje bezbednosti u saobraćaju (7, 8).

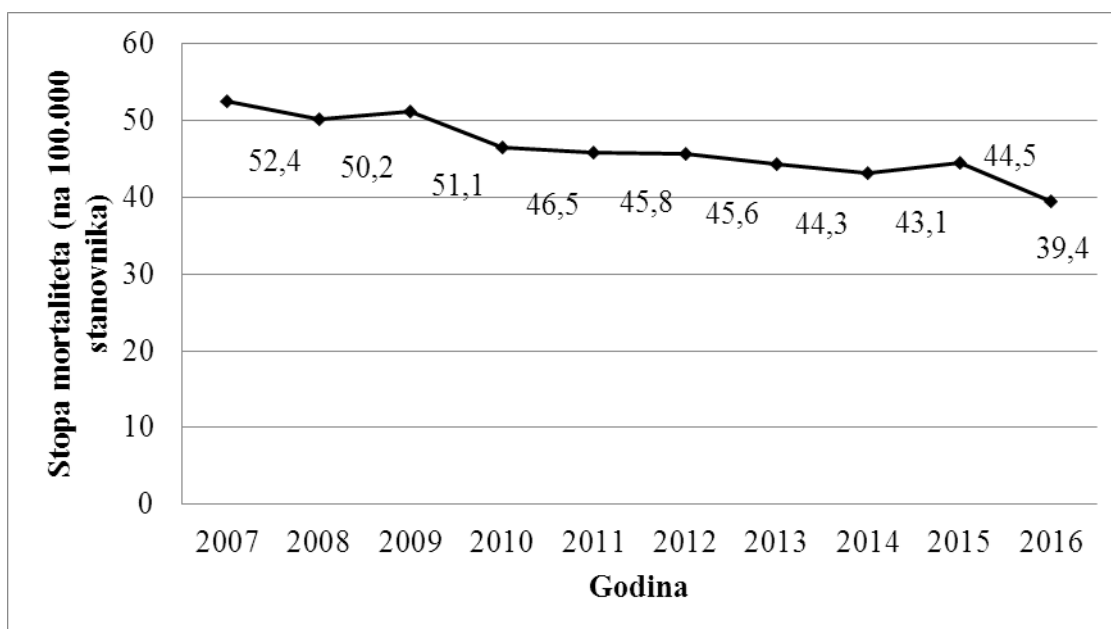
Tabela 1. Procentualno učešće i stope mortaliteta povreda u Srbiji u periodu 2007-2016. godine.

Godina	% od svih uzroka smrti	Rang	Stopa mortaliteta (na 100.000 stanovnika)	
				Rang
2007	3,8	4	52,4	5
2008	3,6	4	50,2	5
2009	3,6	4	51,1	5
2010	3,3	5	46,5	6
2011	3,2	5	45,8	6
2012	3,8	4	45,6	6
2013	3,2	5	44,3	6
2014	3,0	5	43,1	6
2015	2,8	5	44,5	6
2016	2,8	6	39,4	6

Izvori: Institut za Javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic-Batut”. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2007-2016. godine.



Grafikon 1. Procentualno učešće povreda u ukupnom mortalitetu u Srbiji u periodu 2007-2016. godine. Izvor: Institut za Javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic-Batut”. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2007-2016. godine.



Grafikon 2. Stope mortaliteta povreda u Srbiji u periodu 2007-2016. godine. Izvor: Institut za Javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic-Batut”. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2007-2016. godine.

1.1.2.2. Opterećenje društva povredama

Iako je stopa mortaliteta značajan pokazatelj poremećaja zdravlja, u slučaju trauma, pored povreda koje rezultiraju smrtnim ishodom, desi se i veliki broj nefatalnih povreda koje po pacijenta nose značajne sekvele, kao što su morbiditet i smanjen kvalitet života (14). Osim toga, povrede su najčeće u grupi mladih i odraslih radno sposobnih ljudi što dovodi do velikog broja izgubljenih godina života zbog prerane smrti, nesposobnosti ili invaliditeta. Naime 50% smrtnih ishoda uzrokovanih traumom se desi upravo u uzrastu 15-44 godina (7). Koliko je opterećenje povredama zdravstvenih službi govore i podaci da se uz svaku fatalnu traumu registruje na hiljade hospitalizacija zbog nefatalnih povreda, hiljade prijema na odeljenje urgentne medicine i hiljade ambulantnih pregleda. U Velikoj Britaniji je procenjeno da se uz svaku povredu koja dovede do smrtnog ishoda zabeleži još 5000-6000 blažih povreda, 45 prijema u bolnicu i 630 specijalističkih pregleda (15).

Kada je u pitanju prevremena smrt zbog traume, procena je da svaka smrtonosna trauma nastala pre 75 godine života u proseku rezultira u 32 izgubljene godine života, što je značajno više nego izgubljene godine života zbog smrti usled karcinoma (9 potencijalnih godina života) ili kardiovaskularnih bolesti (5 godina života) (16). U Australiji, čak 15,2% svih osoba sa nesposobnošću navodi povredu kao njen glavni uzrok (17).

Za precizniju procenu uticaja prevremenog umiranja zbog fatalnih povreda i posledica nefatalnih povreda odnosno nesposobnosti, koristi se relativno novi pokazatelj, DALY, koji predstavlja godine života korigovane u odnosu na nesposobnost. DALY je zbirna mera zdravlja koja se dobija sabiranjem godina izgubljenog života (engl. *Years of Life Lost* - YLL) i godina života sa nesposobnošću određene težine i trajanja (engl. *Years of Life with Disability* - YLD). Obzirom da pogađaju mlade osobe i osobe srednjeg životnog doba, povrede su odgovorne za 6% ukupnog broja godina DALY i 16% globalnog opterećenja društva bolestima (18). Takođe, muški pol doprinosi dva puta većem broju DALY-ja u poređenju sa ženama (19). Štaviše, u Australiji povrede doprinose većem broju izgubljenih godina života (YLL) do 65. godine života nego kardiovaskularne bolesti i karcinomi zajedno (12).

Prema poslednjoj studiji „Opterećenje bolešću u Srbiji” saobraćajne nesreće i samopovređivanje bili su na petom i sedmom mestu po procentualnom učešću u vodećih 10 uzroka YLL-a kod muškaraca i na osamnaestom i devetom mestu kod žena (20).

Pored visokog mortaliteta i morbiditeta, trauma je povezana i sa povećanim direktnim troškovima, kao što su troškovi lečenja, ali i indirektnim troškovima zbog nemogućnosti rada ili kasnog vraćanja poslu povređenih osoba (14, 18). Jedna studija u Velikoj Britaniji je pokazala da direktni troškovi lečenja pacijenata sa politraumom na godišnjem nivou iznosi 974.874 dolara ali da ukupni troškovi lečenja samo 69 povređenih pacijenata prevazilazi milion dolara (21). Na globalnom nivou je procenjeno da traume predstavljaju ekonomski teret od 1,9 biliona dolara godišnje (7).

Nije teško uočiti da povrede imaju pandemijsko javljanje i da predstavljaju ogroman teret zdravstvenim sistemima bez obzira na geografski region, razvijenost zemlje ili starosnu distribuciju stanovnika. Trauma danas predstavlja i ogroman javnozdravstveni izazov jer povrede, bilo namerne ili akcidentalne, u velikoj meri mogu biti prevenirane. Poznavanje epidemioloških karakteristika i vodećih uzroka povreda u nekoj zemlji prvi je i značajan korak u kreiranju preventivnih programa i strategija za sprečavanje takvih povreda i kao i optimizaciji zdravstvene zaštite povređenih.

1.2. Komplikacije lečenja pacijenata sa traumom

Unapređenje dijagnostičkih i hirurških procedura, kao i mera oživljavanja i intenzivnog lečenja (engl. *advanced trauma life support*) teško povređenih pacijenata doveli su do smanjenja mortaliteta usled teških povreda ali i do većeg procenta komplikacija. Uprkos adekvatnijim i modernijim terapijskim protokolima, komplikacije su povezane sa povećanim morbiditetom, produženim lečenjem i većim finansijskim opterećenjem zdravstvene zaštite.

Ishod traume zavisi od više faktora od kojih su glavni obim i težina povreda, fiziološki kapaciteti povređenog u odgovoru na anatomski i patofiziološki oštećenja kao i blagovremena i odgovarajuća zdravstvena nega. Smrtni ishod kod traumatizovanih bolesnika najčešće je posledica teške povrede glave, krvarenja, sepse i multiorganske disfunkcije (13, 22).

Organska disfunkcija i smrtni ishod u odnosu na vreme nastanka imaju trimodalnu distribuciju. "Neposredni" smrtni ishod nastaje u prvim časovima nakon traume i uglavnom je posledica ireverzibilnog krvarenja ili kritično teških povreda. „Rani” smrtni ishod nastaje nekoliko dana nakon traume i obično je posledica progresije intrakranijalnih promena ili preteranog proinflatornog odgovora na oštećenje tkiva usled povrede i/ili obimne hirurške intervencije. U daljem toku lečenja, insuficijencija organa i „kasni” smrtni ishod najčešće

nastaju kao posledica sticanja bolničkih infekcija i sepse. Procenjuje se da 50% svih smrtnih ishoda usled traume pripada neposrednoj smrti, 30% ranoj smrti i 20% kasnoj smrti (23). Infekcije su posle povrede glave dugi vodeći uzrok neposrednih i ranih smrti nakon traume, a čak 80% svih kasnih smrtnih ishoda je izazvano upravo infekcijama (24, 25). Naime, osobe koje prežive inicijalnu traumu u velikom su riziku za nastanak infektivnih komplikacija, kao što su bolničke infekcije, sepsa, septički šok i sindrom multiple organske disfunkcije (engl. *Multiple-organ dysfunction syndrome* - MODS) u narednih nekoliko dana ili nedelja, zbog narušavanja integriteta kože i tkiva nakon traume, poremećaja imunoinflamatornog odgovora zbog težine traume, izloženosti brojnim invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima u toku reanimacije i intenzivnog lečenja. Smatra se da imbalans između proinflamatornih i antinflamatornih procesa aktiviranih traumom na račun antinflamatornih procesa dovodi do kompenzatorne imunosupresije i povećane osetljivosti povređenih pacijenata na infekciju.

Prema podacima velikih populacionih studija sprovedenih u velikom broju akademskih trauma centara u SAD, čak trećina svih traumatizovanih pacijenata u JIL dobije neku od komplikacija u toku lečenja (26, 27). Komplikacije na respiratornom traktu predstavljaju najčešće komplikacije, bilo da su neinfektivne (embolija pluća, postoperativna respiratorna ugroženost i akutni respiratorni distres sindrom - ARDS) ili infektivne prirode (pneumonija, aspiraciona pneumonija) (27-29). Bez obzira na tip komplikacije, mortalitet u grupi traumatizovanih pacijenata sa komplikacijom skoro je 7 puta veći nego u grupi pacijenata bez komplikacija, a svakom dodatnom komplikacijom rizik od smrtnog ishoda raste za 8% (30). Osim toga, procenjeno je da atributivni mortalitet povezan sa komplikacijama lečenja trauma varira od 37%-65%, što znači da bi sa prevencijom komplikacija i do 64% smrtnih ishoda bilo potencijalno sprečeno.

Na žalost, za sada nije moguće predvideti kada i koja komplikacija će se desiti kod traumatizovanog pacijenta u intenzivnoj nezi ali mogu se pronaći faktori vezani za samu traumu ili pacijenta koji doprinose ranom prepoznavanju onih pacijenata kod kojih su šanse za nastanak komplikacije veće. To potencijalno može doprineti preduzimanju preventivnih mera radije nego mera za lečenje same komplikacije, što bi značajno smanjilo dužinu i troškove samog lečenja i poboljšalo bi kvalitet života pacijenta i njegove porodice. Osim toga, poznavanje učestalosti, uzroka i ishoda samih komplikacija može doprineti planiranju i unapređenju rada trauma centara.

1.2.1. Bolničke infekcije kao komplikacija lečenja traume

1.2.1.1. Definicije bolničkih infekcija i nadzor nad bolničkim infekcijama

Nadzor nad bolničkim infekcijama (BI), odnosno infekcijama povezanim sa zdravstvenom zaštitom (engl. *health care associated infections*), što je njihov novi naziv prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), podrazumeva rutinsko prikupljanje podataka zasnovano na standardnim definicijama BI, analizu i tumačenje prikupljenih podataka, kao i povratnu informaciju o rezultatima nadzora zdravstvenim radnicima i osobama uključenim u nadzor nad BI (31, 32). Kao takav, nadzor nad BI predstavlja primarni i najznačajniji korak u prevenciji i suzbijanju BI jer omogućava sagledavanje učestalosti i distribucije pojedinih lokalizacija BI, učestalost i distribuciju uzročnika BI i stepen njihove rezistencije na antimikrobne lekove, kao i stepen izloženosti faktorima rizika za nastanak BI. Sve ovo omogućava da se identifikuju prioriteti u prevenciji BI, kako na lokalnom tako i na nacionalnom nivou, i da se preduzmu adekvatne mere u cilju smanjenja BI i poboljšanja bezbednosti pacijenata u toku lečenja (33-35). Osim toga, nadzor nad BI omogućava praćenje kretanja prevalencije BI u vremenu, poređenje učestalosti BI između bolnica i država kao i efekat primene neke preventivne mere na učestalost BI. Da bi sve ovo bilo moguće, neophodno je primenjivati standardizovane definicije i metodologiju nadzora nad BI (36).

Prve uniformne definicije BI u svrhu nadzora nad BI predložene su 1970ih godina od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention - CDC) (37) koje se od 1988. godine zvanično koriste u sistemu nadzora nad BI u Americi (engl. *National Nosocomial Infection Surveillance System* - NNIS)(38). Od tada definicije BI su modifikovane i unapređene za infekcije operativnog mesta 1992. godine (39), pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom 2004. godine (40), infekcije krvi i sepsu 2008. godine (41) i urinarne infekcije 2010. godine (42). Novi kriterijumi za definiciju BI predloženi su 2013. godine od strane CDC-jeve Nacionalne mreže za bezbednost u zdravstvenoj zaštiti (engl. *National Healthcare Safety Network* - NHSN) dok su 2015. godine unapređene definicije za specifične lokalizacije BI (43, 44).

U Srbiji su prve definicije BI predstavljale CDC-jeve definicije iz 1998. godine koje su unapređene 2008. godine (45), od kada se koriste u svrhu spovođenja nacionalnih studija nadzora nad BI kao i studija o učestalosti BI na lokalnom nivou (46, 47). Do sada su sprovedene četiri nacionalne studije prevalencije BI u Srbiji (1999, 2005, 2010. i 2017. godine) koristeći CDC-jeve definicije BI. Četvrta nacionalna studija prevalencije BI u Srbiji

sprovedena je kao deo druge evropske studije prevalencije BI. Za ovu svrhu ECDC definicije su prevedene, osoblje za nadzor nad BI obučeno je za njihovo korišćenje u studiji prevalencije, a u rutinskom radu se promenjuju od januara 2018. godine (48).

Definicije BI prema lokalizacijama i prema obe vrste definicija prikazane su u Tabeli 2. Ono u čemu se definicije suštinski razlikuju jesu definicija BI stečenih u JIL, klasifikacija infekcija krvi, definicija pneumonija i infekcije mokraćnog sistema. Prema američkim definicijama, BI stečena u JIL je ona čiji su simptomi i znaci nastali trećeg dana od prijema u JIL (bez obzira na prisustvo invazivnog medicinskog pomagala), dok prema evropskim definicijama BI može nastati i pre trećeg dana od dana prijema ukoliko je invazivno medicinsko pomagalo (centralni/periferni venski kater, urinarni kateter, trahealni tubus) plasirano prvog ili drugog dana od prijema.

Tabela 2. Uporedni prikaz američkih (CDC/NHSN) i evropskih (ECDC) definicija BI

Tip BI	CDC/NHSN (49)	ECDC (50)
Infekcija stečena u JIL	Znaci i simptomi infekcije nastali 3. kalendarskog dana od prijema (dan prijema = prvi dan)	Simptomi infekcije nastali 3. dana ili kasnije od dana nakon prijema u JIL <i>ili</i> su se simptomi javili pre 3. dana od prijema pri čemu pacijent ima neko invazivno medicinsko pomagalo plasirano 1. ili 2. dana od prijema
Pneumonija (PNU/PN)	Dva ili više radiografskih testova sa prisutnim infiltratom/konsolidacijom/kavitacijom i simptomi i znaci pneumonije i pozitivni klinički ili mikrobiološki dijagnostički testovi PNU1- klinički definisana pneumonija PNU2- pneumonija sa specifičnim laboratorijskim nalazima PNU3- pneumonija kod imunokompromitovanih pacijenata	Znaci karakteristični za pneumoniju na radiografiji ili CT snimku <i>i</i> klinički znaci i simptomi pneumonije <i>i</i> klinički ili mikrobiološki testovi. PN1- PN potvrđena pozitivnom kulturom dobijenom kvantitativnom metodom minimalno kontaminiranog uzorka donjeg respiratornog trakta PN2- PN potvrđena pozitivnom kulturom dobijenom kvantitativnom metodom moguće kontaminiranog uzorka donjeg respiratornog trakta PN3- PN potvrđena drugim mikrobiološkim metodama PN4- PN potvrđena pozitivnom kulturom sputum ili uzorka donjeg respiratornog trakta (nekvantitativna metoda) PN5- Klinički znaci pneumonije bez pozitivnog mikrobiološkog nalaza
Pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom (VAP)/ Pneumonija povezana sa intubacijom (PNI)	Kontinuirano prisustvo invazivnog medicinskog pomagala u periodu od 48h pre nastanka pneumonije	Prisustvo invazivnog medicinskog pomagala (čak i sa prekidima) pre nastanka pneumonije
Laboratorijski potvrđena infekcija krvi (IK)/Infekcija krvi (IK)	Kultivisani mikroorganizam nije povezan sa infekcijom druge lokalizacije	Izvor IK: -vaskularni kater (I3-CVK/I3-PVK) -sekundarni izvori -nepoznat izvor

Infekcija krvi povezana sa CVK/Infekcija udružena sa VK	Centralna linija (CL) ili umbilikalni kateter (UC) prisutan > 2 kalendarska dana na dan nastanka IK	Klinička ili mikrobiološka potvrda povezanosti centralnog (CVK) ili perifernog (PVK) vaskularnog katetera
Infekcije mokraćnog sistema (IMS)	SUTI- simptomatska infekcija mokraćnog sistema ABUTI [§] -Asimptomatska bakteremijska IMS USI [‡] -Infekcije mokraćnog sistema	IMS-A- Mikrobiološki potvrđena simptomatska IMS IMS-B-Mikrobiološki nepotvrđena simptomatska IMS IMS-AB-Asimptomatska bakteriurija
IMS povezana sa urinarnim kateterom	Pacijent ima urinarni kateter (UK) > 2 dana na dan IMS (dan plasiranja UK je dan 1)	Pacijent ima UK 48h pre nastanka IMS (čak i sa prekidima)

*Prethodno BSI-A prema HELICS-u; BSI-B (jedna hemokultura sa izolovanim MO koji pripada normalnoj flori kože kod pacijenata sa vaskularnim kateterom kome je ordinirana odgovarajuća antiviotska terapija) obrisano od januara 2009. godine.

‡Primarne infekcije krvi uključuju infekcije udružene sa vaskularnim kateterom i infekcije krvi nepoznatog porekla.

¶Primarne laboratorijski-potvrđene infekcije krvi uključuju CLABSI i non-CLABSI.

§Od 2009. godine asimptomatska bakteremijska UTI umesto asimptomatska bakteriurija.

‡Od 2015 IMS - infekcije mokraćnog sistema umesto OUTI (druge infekcije mokraćnog sistema).

1.2.1.2. Bolničke infekcije kod pacijenata sa traumom

Infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom (bolničke infekcije) predstavljaju jednu od glavnih neželjenih događaja u toku lečenja pacijenata u JIL. Procenjeno je da čak 30% svih kritično obolelih pacijenata dobije neku od BI u toku lečenja u JIL (51). O obimu i značaju bolničkih infekcija u JIL govori i podatak da pacijenti u JIL predstavljaju samo 5-10% ukupnog broja svih hospitalno lečenih pacijenata, ali bolničke infekcije nastale u JIL čine četvrtinu (25%) svih intrahospitalnih infekcija (52).

Imunosupresija i kolonizacija patogenim bakterijama smatraju se glavnim faktorima neophodnim za nastanak infekcije. Zbog oštećenja tkiva i poremećenog imunskog odgovora usled traume sa jedne strane i izloženosti brojnim invazivnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama sa druge, pacijenti sa traumom su u velikom riziku za nastanak infekcija u toku lečenja, što značajno komplikuje i produžava tok lečenja i povećava mortalitet, trajanje i troškove lečenja i smanjuje kvalitet života preživelih pacijenata. Imajući u vidu da trećinu svih pacijenata lečenih u JIL čine traumatizovani pacijenti (28, 53), znatan je i njihov doprinos ukupnom broju BI kao i produženom lečenju i ukupnim troškovima lečenja. Osim toga, studije su pokazale da trauma predstavlja glavni faktor rizika za nastanak BI u JIL (53).

Incidencija bolničkih infekcija u grupi traumatizovanih pacijenata kreće se od 9-50% u zavisnosti od težine povreda pacijenata uključenih u studiju i metoda nadzora nad infekcijama (53-57) i značajno ja viša nego incidencija bolničkih infekcija u opštoj populaciji hospitalizovanih pacijenta gde iznosi 4,9% (54).

Infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom (bolničke infekcije) su vodeći uzrok sepse u JIL. U multicentričnoj studiji u Nemačkoj 57,2% svih septičnih događaja je bilo uzrokovano infekcijom nastalom u bolnici (58), dok je u studiji u Švajcarskoj 51,1% svih pacijenata sa bolničkom infekcijom imalo sepsu (57). Iako sprovedena na relativno malom broju pacijenata, studija *Goris* i saradnika pokazala je da je kod 44% pacijenata smrt nakon traume uzrokovana sepsom, dok je kod pacijenata kod kojih je usledila kasna smrt čak 88% bilo posledica sepse (24). Imajući u vidu da je većina bolničkih infekcija kod pacijenata sa traumom rezultira sepsom i da je sepsa vodeći uzrok smrti u nekardiološkim JIL, mere prevencije bolničkih infekcija u trauma JIL imaju poseban značaj.

Faktori rizika koji doprinose nastanku bolničkih infekcija kod pacijenata sa traumom su oni koji su vezani za pacijenta (pol, starost i komorbiditeti) i oni vezani za traumu (mehanizam i težina povrede, broj povreda, hitna operacija, primena masivne transfuzije krvi itd.) (59). U nekim studijama povreda kičme ili ekstremiteta predstavlja značajan faktor rizika, dok druge izdvajaju hipotenziju na prijemu, tupe povrede, prisustvo stranog tela, Glazgov koma skor, splenektomiju, gojaznost itd. (25, 59-61). Bez obzira na dizajn studije, velika većina njih potvrđuje da starost pacijenta i težina traume predstavljaju najznačajnije prediktore nastanka infekcije kod traumatizovanih pacijenata (54, 57).

Poznavanje epidemioloških karakteristika bolničkih infekcija u populaciji traumatizovanih pacijenata prvi je i značajan korak u sagledavanju ovog problema, i zajedno sa poznavanjem faktora koji do njih dovode mogu biti ključni u kreiranju preventivnih strategija.

1.2.2. Bolničke infekcije krvi kao komplikacija lečenja trauma

1.2.2.1. Definicija infekcija krvi

Infekcije krvi se, i prema američkim (CDC) i prema evropskim (ECDC) definicijama, dijagnostikuju kada se patogeni mikroorganizam izoluje iz krvi ili se mikroorganizam koji pripada normalnoj flori kože izoluje iz dve uzastopne hemokulture (43, 50). Ipak, prema CDC-jevim definicijama laboratorijski potvrđene infekcije krvi (engl. *laboratory confirmed*

blood stream infections - LCBI) moraju biti primarne IK, tj., mikroorganizam izolovan iz krvi ne sme biti povezan sa infekcijom druge lokalizacije. Nasuprot tome, IK prema ECDC-ju, osim IK povezanih sa vaskularnim kateterom i IK nepoznatog porekla (primarne IK), uključuju takođe i sekundarne IK kao mogući izvor. Prema CDC-ju primarne IK obuhvataju infekcije krvi povezane sa vaskularnim kateterom (engl. *Central line-associated BSI* - CLABSI) i one koje nisu povezane sa vaskularnim kateterom (engl. *Non-central Line associated BSI* - non - CLABSI), koje odgovaraju ECDC-jevim IK porekla vaskularnog katetera i IK nepoznatog porekla. Razlika u kriterijumima nastaje kada se definiše povezanost IK sa vaskularnim katetrom. Dok CLABSI prema CDC-jevim definicijama predstavljaju sve IK kod kojih je centralni vaskularni kateter bio plasiran bar 48h pre nastanka simptoma IK, ECDC posvećuje posebnu kategoriju IK povezanih sa vaskularnim kateterom (engl. *catheter-related infections* - CRI) koje ne postoje u CDC-jevim definicijama. ECDC-jeve IK povezane sa vaskularnim kateterom obuhvataju lokalne infekcije udružene sa CVK/PVK (I1-CVK/PVK), sistemske infekcije udružene sa CVC/PVK (I2-CVK/PVK) i mikrobiološki potvrđenu infekciju udruženu sa CVK/PVK (I3-CVK/PVK). U praktičnoj primeni, CDC-jeve CLABSI se podudaraju sa ECDC-jevim mikrobiološki potvrđenim infekcijama krvi udruženim sa vaskularnim kateterom, sa razlikom da ECDC-jeve I-3-CVK/PVK zahetvaju mikrobiološku potvrdu istovetnosti uzročnika izolovanih iz periferne krvi i CVK/PVK što nije slušaj sa CLABSI. Algoritam za dijagnozu IK koji se prema ECDC-jevim kriterijumima koristi kod nas prikazan je na slici 2.



Slika 2. Agoritam za dijagnozu infekcija povezanih sa vaskularnim kateterom. (Izvor: Markovic-Denić 2017. (48))

Bolničke IK predstavljaju jednu od vodećih preventabilnih infekcija povezanih sa zdravstvenom zaštitom, i jedan su od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u toku bolničkog lečenja. Od prilike 5% svih kritično obolelih pacijenata smeštenih u JIL duže od 48h dobiju IK (62). Iako se ovaj broj čini malim i što se uglavnom nalaze na drugom ili trećem mestu po učestalosti, IK su povezane sa najvećim mortalitetom od svih bolničkih infekcija jer se nalaze među sedam vodećih uzroka smrti u opštoj populaciji u SAD i Evropi i doprinose većem broju smrtnih ishoda od influence i pneumonije zajedno (63).

Od svih IK, one povezane sa intravaskularnim kateterima su sa epidemiološkog aspekta od najvećeg značaja jer obuhvataju 80% svih primarnih IK i mogu biti prevenirane pridržavanjem proporuka za adekvatnu inserciju i održavanje CVK kao i merama higijene ruku medicinskog osoblja (64).

1.2.2.2. Infekcije krvi kod pacijenata sa traumom

Infekcije krvi su nekoliko puta češće u trauma JIL od opštih i hirurških JIL jer bakterije u krv pacijenata sa traumom lakše dopiru kroz višestruke povrede i invazivne procedure, zatim traumatizovani pacijenti duže vremena provode u JIL i imaju neadekvatnu nutritivnu potporu u toku produženog boravka u JIL (65). Osim toga, pacijenti sa traumom su posebno osetljivi na infekciju zbog stanja posttraumatske imunosupresije. *El Masri* i saradnici su pokazali da porast trauma skora za 10 jedinica povećava šansu za nozokomijalnu IK za 45% (66). Ostali faktori rizika uključuju starost pacijenta, komorbiditete, imunosupresivnu terapiju, splenektomiju, povredu kičme ili tešku povredu mozga, masivnu transfuziju krvi, parenteralnu nutriciju, a za IK udružene sa vaskularnim kateterom i vreme izloženosti kateteru, mesto insercije i tip lumena (67, 68). Nizak odnos broja medicinskih sestara i pacijenta (engl. *nurse-to-patient ratio*), opterećenje JIL, neadekvatno pridržavanje preporuka za higijenu ruku i inserciju i održavanje vaskularnih katetera takođe utiču na veću izloženost pacijenta bolničkim sojevima patogena (69).

1.2.2.3. Infekcija krvi i sepsa kod pacijenata sa traumom

Infekcije respiratornog trakta, intra-abdominalne infekcije i primarne IK čine 80% svih lokalizacija infekcije kod pacijenata sa sepsom (70) pri čemu su pneumonije na prvom mestu, zatim abdominalne infekcije i na trećem mestu IK (71). Dok je pneumonija najčešći uzrok sepse u JIL, IK su najčešći uzrok smrtnog ishoda od svih lokalizacija sepse (72, 73).

Infekcije krvi, iako na trećem mestu, predstavljaju najveći problem jer su vodeći uzrok smrti u JIL među kritično obolelim pacijentima (72). Imunosupresija i izloženost invazivnim procedurama zajedno doprinose velikom riziku od nastanka IK kod kritično obolelih pacijenata u JIL.

Prema *Mansur* i saradnicima primarna bakterijemija je udružena sa najvećim rizikom od smrtnog ishoda nakon 28 dana, pa čak i nakon 90 dana, kod pacijenata sa sepsom čak i nakon korekcije za težinu bolesti i razlike u početnim karakteristikama (73). Štaviše, IK je bila nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa sepsom dok pneumonije i abdominalne infekcije nisu. *Laupland* i saradnici su takođe pokazali sa je sepsa povezana sa IK značajno povezana i sa ranim (28 dana) i sa kasnim mortalitetom (1 godina) (74). Slično je potvrđeno i kod vanbolnički stečene sepse (engl. *community-acquired sepsis* – CAS). Naime, prisustvo IK na prijemu (primarne ili sekundarne) bilo je značajno povezano sa mortalitetom u JIL (75).

1.2.3. Sepsa kao komplikacija lečenja traume

1.2.3.1. Istorijat sepse

Reč sepsa potiče od grčke reči “σηπω” (engl. *sepo*) koja u prevodu znači „ja trunem” i koja se prvi put pominje pre 2700 godina u Homerovim poemama. Hipokrat je u 4 veku pre nove ere uveo u spise reč sepsa „σήπις”, što je značilo raspadanje ili truljenje organske materije životinjskog ili biljnog porekla i koju na dalje sa istim značenjem koriste Plutarh, Aristotel i Galen (76). Međutim, „truljenje” krvi (septikemiju) i visoku temperaturu je prvi put doveo u vezu 980–1037 persijski lekar Ibn Sina (poznat i kao Avicenna), koji se ujedno smatra i „ocem moderne medicine”. Usledio je period kada se smatralo da sepsa nastaje kao posledica izloženosti rane vazduhu, teoriji predloženoj od strane lekara iz Lajdena Herrmann Boerhave-a (1668-1738), koja je nastavljena teorijom hemičara Justus von Liebig-a početkom 19og veka da zapravo kontakt tkiva rane i kiseonika iz vazduha dovodi do „truljenja” tkiva, odnosno sepse (77). Ogroman napredak u ovoj oblasti je nastao hipotezom akušera Semmelweis-a 1847. godine da se puerperalna sepsa prenosi putem prljavih ruku (78). Francuski mikrobiolog i hemičar, Louis Pasteur, u 18. veku (1880. godine) prvi je otkrio prisustvo bakterija u krvi pacijentkinje obolele od puerperalne sepse (79), nakon čega je daljim otkrićem mikroorganizama nastala takozvana germinativna teorija bolesti (engl. *Germ theory*) po kojoj su patogeni bili jedini odgovorni za nastanak sepse i koja je bila aktuelna do kraja 19. veka (80).

Prvu modernu definiciju sepse predložio je nemački lekar Hugo Schottmüller 1914. godine koji je ustanovio da je prisustvo infekcije fundamentalno za nastanak sepse, tj, da sepsa nastaje kada bakterije iz fokusa infekcije povremeno ili stalno dospeju u krvotok i izazivaju subjektivne i objektivne znake sepse (81). Nakon uvođenja antibiotika i antiseptika u kliničku praksu stopa mortaliteta od sepse se smanjila ali su pacijenti i dalje umirali od septičkog šoka i teškog oblika oštećenja pluća koje su 1967. godine otkrili Asbough i kolege i opisali kao teško oštećenje pluća koje nastaje kod pacijenata u intenzivnoj nezi i koje je danas nazvano akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Uskoro je uočeno da pacijenti sa sepsom često imaju ARDS kao komplikaciju. U isto vreme otkriveno je i da ARDS nastaje kao posledica inflamatorne reakcije tela tj, produkata sopstvenog imunskog sistema. 1980ih godina je uočeno da oštećenja nisu prisutna samo u plućima već i u čitavom telu nakon čega je shvaćeno da veliku ulogu u nastanku sepse osim same infekcije ima i imunski odgovor. Takođe je i 1972. godine Louis Thomas objavio pregledni rad u kome ističe da organizam u toku prejake odbrane od mikroorganizama zparavo dovodi do oštećenja sopstvenog tkiva nakon čega su usledile brojne eksperimentalne studije i prebacivanje fokusa istraživanja sa infekcije na imunski odgovor domaćina (82). Prvu savremenu definiciju sepse, koja je sve do skoro bila u svakodnevnoj upotrebi, je u kliničku praksu uveo američki specijalista intenzivne medicine Roger C. Bone 1989. godine, po kome sepsa predstavlja sistemski inflamatorni odgovor (SIRS) koji nastaje nakon infekcije (83).

1.2.3.2. Definicija sepse

Prva zvanična definicija sepse usvojena je od strane tima eksperata American College of Chest Physicians (ACCP) i Society of Critical Care (SCCM) 1991. godine (84). Tom prilikom je odlučeno i o gradaciji sepse i definicijama teške sepse, septičkog šoka i multiple organske disfunkcije (MODS) (tabela 1). Prema ovim definicijama (koje se kao prve ujedno nazivaju i SEPSA-1), sepsa je definisana kao SIRS izazvan infekcijom. SIRS, koji se tad prvi put uveo kao termin, kod sindroma sepse reflektuje inflamatorni proces u toku generalizovane infekcije dok sindrom sepse prakticno predstavlja kontinuum inflamatornog procesa iniciran infekcijom a koji se manifestuje SIRS-om, i ponekad se nastavlja teškom sepsom, septičkim šokom i MODS-om.

Tabela 3. ACCP/SCCM konsenzus kriterijumi iz 1991. godine za SIRS, sepsu, tešku sepsu, septički šok i MODS (Sepsa-1).

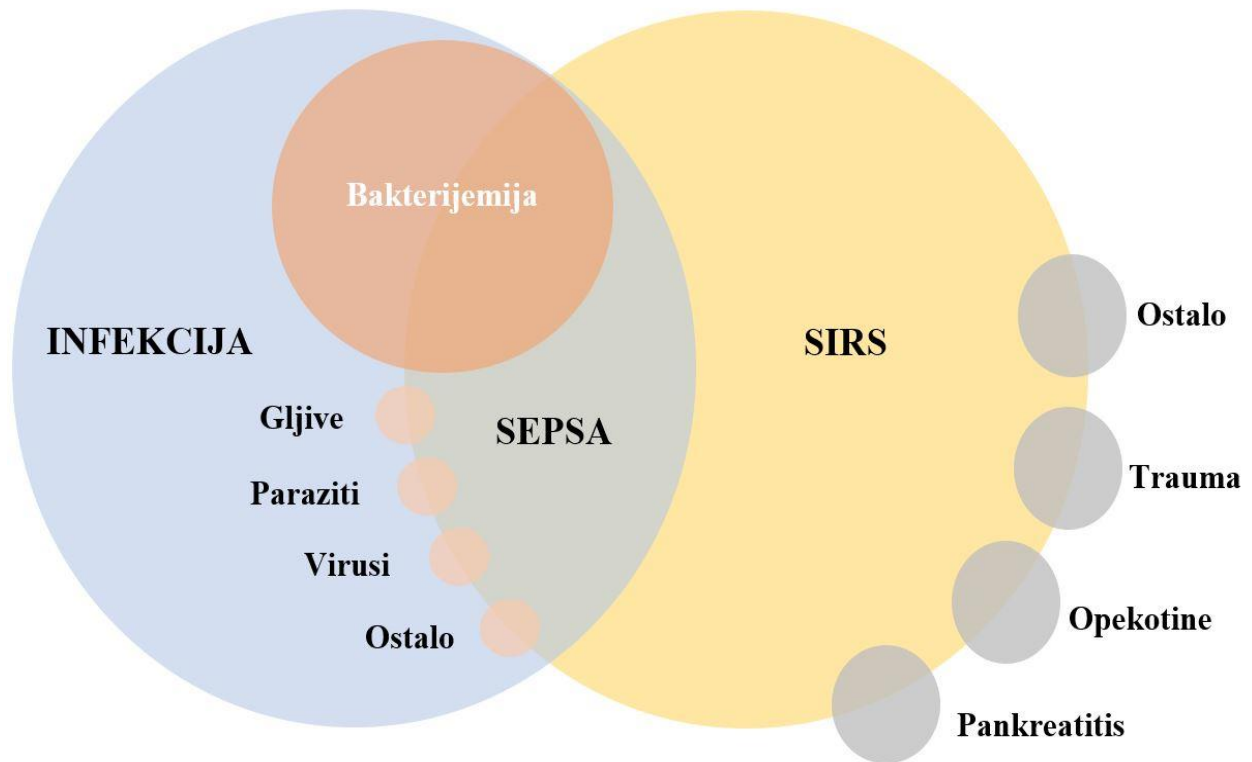
Termin	Definicija
Infekcija	Inflamatorni odgovor na prisustvo mikroorganizama ili njihov prodor u primarno sterilna tkiva domaćina
Bakterijemija	Prisustvo vijabilnih bakterija u krvi
SIRS	Sistemska inflamatorni odgovor na različita klinička stanja koji se manifestuje prisustvom dva ili više simptoma inflamacije: - Temperatura veća od 38°C (hipertermija) ili manja od 36°C (hipotermija), - Srčana frekvencija veća od 90/min (puls > 90 udara/min ili > 2 SD iznad normalnog pulsa za dob) - Tahipnea (> 20 udaha/minut ili arterijski pCO ₂ < 4,2 kPa) - Leukocitoza (broj leukocita > 12.000 mm ³) ili leukopenija (broj leukocita < 4.000 mm ³) ili > 10% nezrelih formi.
Sepsa	Sistemska odgovor na infekciju koji se manifestuje prisustvom dva ili više simptoma SIRS-a u prisustvu infekcije: - Temperatura veća od 38 °C (hipertermija) ili manja od 36 °C (hipotermija), - Srčana frekvencija veća od 90/min (puls > 90 udara/min ili > 2 SD iznad normalnog pulsa za dob) - Tahipnea (> 20 udaha/minut ili arterijski pCO ₂ < 4,2 kPa) - Leukocitoza (broj leukocita > 12.000 mm ³) ili leukopenija (broj leukocita < 4.000 mm ³) ili > 10% nezrelih formi.
Teška sepsa	Sepsa udružena sa insuficijencijom organa, hipoperfuzijom ili hipotenzijom*.
Septički šok	Sepsa udružena sa hipotenzijom** koja ne prolazi nakon adekvatne nadoknade tenčnosti, uz prisustvo hipoperfuzije koji mogu da uključuju, ali nisu ograničene na laktičku acidozu, oliguriju ili akutnu alteraciju mentalnog statusa.
Multipla organska disfunkcija	Insuficijencija organa kritično obolele osobe takva da homeostaza ne može biti povraćena bez intervencije

*Hipoperfuzija i hipotenzija mogu da uključuju, ali nisu ograničene na laktičku acidozu, oliguriju ili akutnu alteraciju mentalnog statusa.

**Pacijenti koji su na inotropnoj terapiji ili vazopresorima mogu da nemaju znake hipotenzije u vreme kada se detektuje hipoperfuzija.

Navedene definicije su se koristile kako u svakodnevnoj dijagnozi sepse tako i kao uniformni kriterijumi i standardi za sprovođenje sve većeg broja studija sa kojima je nastalo i mišljenje velikog broja naučnika da kriterijumi za SIRS nisu specifični samo za sepsu jer mogu biti manifestacija “sterilne inflamacije” tkiva nastale usled mnogih ne-infektivnih

stanja kao što su trauma, opekotine ili peritonitis (slika 3). Samim tim, nedostaci koje je SIRS imao bili su prevelika senzitivnost a niska specifičnost u diskriminaciji septičnih pacijenata od SIRS-a uzrokovanog brojnim ne-septičnim stanjima, slaba refleksija patofizioloških zbivanja tokom sepse i nepraktičnost za opservacije i eksperimentalne studije (85).



Slika 3. Odnos sepse i SIRS-a kao i stanja koja do njih mogu dovesti, prema: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992. (84)

Na konferenciji održanoj 2001. godine od strane Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) usvojeni su modifikovani kriterijumi za sepsu koji umesto SIRS-a obuhvataju brojne kliničke i laboratorijske parametre koji bi trebali bolje da reflektuju imuno-inlamatornu reakciju prilikom infekcije i samim tim da bolje odgovaraju svakodnevnoj kliničkoj praksi kao i naučnicima u naučno-istraživačkom radu (tabela 4) (86).

Tabela 4. Dijagnostički kriterijumi sepse iz 2001. godine* (Sepsa-2)

Infekcija, dokumentovana ili suspektna, i nešto od sledećeg:

Opšti pokazatelji

- Temperatura ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermija (bazalna temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Broj otkucaja srca $> 90/\text{min}^{-1}$
- Tahipneja
- Izmenjeno mentalno stanje
- Značajan edem ili pozitivni balans tečnosti ($> 20 \text{ ml/kg}$ tokom 24h)
- Hiperglikemija (glukoza plazme $> 140 \text{ mg/dl}$ ili $7,7 \text{ mmol/l}$) u odsustvu dijabetesa

Zapaljenski pokazatelji

- Leukocitoza (broj leukocita $> 12,000 \mu\text{l}^{-1}$)
- Leukopenija (broj leukocita $< 4000 \mu\text{l}^{-1}$)
- Normalan broj leukocita sa više od 10% nezrelih formi
- C-reaktivni protein plazme više od dve standardne devijacije (SD) iznad normalne vrednosti
- Prokalcitonin plazme viši od dve SD iznad normalne vrednosti

Hemodinamske varijable

- Arterijska hipotenzija (sistolni pritisak $< 90 \text{ mm Hg}$, srednji arterijski pritisak $< 70 \text{ mmHg}$ ili smanjenje sistolnog pritiska $> 40 \text{ mm}$)

Pokazatelji otkazivanja organa

- Arterijska hipoksemija ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Akutna oligurija (izlučivanje mokraće $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ tokom najmanje 2 sata iako je odgovarajuća nadoknada tečnosti
- Povećanje kreatinina $> 0,5 \text{ mg/dl}$ ili $44,2 \mu\text{mol/l}$
- Poremećaj koagulacije (INR $> 1,5$ ili aPTT $> 60\text{s}$)
- Ileus (odsutni znaci peristaltike)
- Trombocitopenija (broj trombocita $< 100.000 \mu\text{l}^{-1}$)
- Hiperbilirubinemija (ukupan bilirubin u plazmi $> 4 \text{ mg/dl}$ ili $70 \mu\text{mol/l}$)

Pokazatelji perfuzije tkiva

- Hiperlaktatemija (laktati $> 1 \text{ mmol/l}$)
- Smanjeno kapilarno punjenje

*Modifikovano prema Levy 2003 (86) i Institut za JZS vodič 2013 (87).

Definicija teške sepse se tom prilikom nije promenila ali je za definisanje insuficijencije organa preporučen SOFA skor tj. vrednost skora veći od 2 za pojedinačan sistem organa čija se funkcija procenjuje (88). Definicije za septički šok su unapređene i on je definisan kao perzistentna hipotenzija sa sistolnim krvnim pritiskom manjim od 90 mmHg ili srednji arterijski pritisak manji od 70 mmHg uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti.

Tabela 5. Kriterijumi za tešku sepsu

-
- Hipotenzija
 - Laktati iznad gornjih granica normalnih vrednosti
 - Izlučivanje mokraće < 0,5 ml/kg/h tokom više od 2 sata, uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti
 - Akutno oštećenje pluća sa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ u odsustvu pneumonije kao izvora infekcije
 - Akutno oštećenje pluća sa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ u prisustvu pneumonije kao izvora infekcije
 - Kreatinin > 2,0 mg/dl (176,8 $\mu\text{mol/l}$)
 - Bilirubin > 2 mg/dl (34,2 $\mu\text{mol/l}$)
 - Broj trombocita < 100.000 μl^{-1}
-

Nakon značajnog unapređenja znanja o patofiziologiji sepse i lečenju kritično obolelih nametnula se potreba za još jednim usavršavanjem definicija koje je usledilo 2016. godine od strane ESICM/SCCM u sklopu „Surviving Sepsis” kampanje (89). Osnovna promena je što ne postoji više teška sepsa već je sepsa sama po sebi teška i sada uključuje i insuficijenciju organa. Do ovoga se došlo jer, čak i sa uključivanjem laboratorijskih i kliničkih kriterijuma za SIRS 2001. godine, ni jedan pojedinačni parameter niti set parametara nije bio dovoljno senzitivni ni specifičan za dijagnozu sepse. Osim toga, nakon analize velikog broja kliničkih podataka kao i iz svakodnevne prakse ustanovljeno je da se sepsa često prepozna po insuficijenciji organa a da se infekcija tek kasnije otkrije. Prema tome nova definicija sepse glasi da je to „životno ugrožavajuće stanje koje nastaje kada odgovor organizma na infekciju oštećuje sopstvena tkiva i organe”. Ovo je takozvana Sepsa-3 čije su definicije detaljno prikazane u tabeli 6.

Tabela 6. Novi kriterijumi i definicije sepse i septičnog šoka iz 2016. godine (Sepsa-3).

Termin	Definicija
Sepsa	Životno-ugrožavajuće stanje sa insuficijencijom organa uzrokovano neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju
Insuficijencija organa	Povećenje SOFA skora za ≥ 2 poena u prisustvu infekcije
Septički šok	Sepsa kod koje postoji: -perzistentna hipotenzija i pored nadoknade cirkulatornog volumena da bi se održao srednji arterijski pritisak ≥ 65 mmHg - serumski laktati > 2 mmol/l (18 mg/dl) uprkos adekvatnoj nadoknadi volumna

Izvor: Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. (90)

Nedostatak ovih definicija jeste njihova kompleksnost i njihovo otežano korišćenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Sa ciljem da se kliničarima pomogne da što ranije posumnjaju na sepsu, uveden je još jedan skor - qSOFA skor (engl. *quickSOFA*) koji obuhvata sledeće parametre: frekvencu respiracije ≥ 22 /min, poremećaj stanja svesti i sistolni pritisak ≤ 100 mmHg. Prisustvo dva ili više navedenih parametara ukazuje na moguće postojanje sepse. Bitno je napomenuti da qSOFA nije dijagnostički kriterijum i deo definicija već samo pomoćno sredstvo u brzom dijagnostikovanju sepse, pogotovo u uslovima van JIL (91). Takođe je bitno napomenuti da su kod Sepse-3 prvi put definicije zasnovane na objedinjenim kliničkim podacima velikih međunarodnih baza podataka.

SIRS, sepsa i septički šok predstavljaju kontinuum pogoršanja stanja, od SIRS-a koji zahteva dva kriterijuma za dijagnozu, preko teške sepse gde dolazi do insuficijencije nekog organa, do septičkog šoka koji predstavlja hipotenziju koja ne reaguje na nadoknadu krvi i nadoknadu cirkulatornog volumena kristaloidnim rastvorima. Sepsa predstavlja kontinuirani proces brojnih imunoinflamatornih događaja koji slede infekciji i koji se klinički ogledaju u nespecifičnim znacima insuficijencije organa pa je zato teško postaviti jasne definicije a i samu dijagnozu sepse u kliničkim uslovima. Jedna studija je pokazala da 18% pacijenata sa sepsom na prijemu u JIL nije imalo kriterijume za sepsu ali da su tokom pve nedelje hospitalizacije dostigli uslov za definiciju sepse (92).

1.2.3.3. Epidemiološke karakteristike sepse

Značaj sepse kao javnozdravstvenog problema ne prestaje da raste, te je SZO u maju 2017. godine na sedamnaestom samitu (engl. *World Health Assembly*) usvojila rezoluciju o unapređenju prevencije, dijagnoze i kliničkog lečenja sepse (93).

Većina epidemioloških podataka o sepsi dolazi iz razvijenih zemalja dok je obim ovog problema u srednje i nerazvijenim zemljama nepoznat ili nedovoljno poznat, iako se procenjuje da su upravo u tim zemljama stope incidencije i mortaliteta znatno više. Osim toga, stalno modifikovanje definicija i raznolikost u selekciji ispitanika i metodu istraživanja, doprineli su otežanoj proceni učestalosti sepse i sagledavanju veličine ovog problema.

Procena je da na globalnom nivou 31,5 miliona ljudi oboli od sepse i 19,4 miliona od teške sepse širom sveta godišnje (94). Incidencija bolnički-lečene sepse na globalnom nivou iznosi 437 na 100.000 stanovnika. Ova procena se bazira samo na podacima iz visokorazvijenih zemalja, pa je se predpostavlja da bi ove brojke bile još više kada bi se uključili podaci iz nerazvijenih zemalja. Populaciona studija u Švedskoj je na osnovu pacijenata kojima je administrirana terapija za sepsu procenila stopu incidencije 687/100.000 stanovnika prema sepsis-2 kriterijumima i 780/100.000 prema sepsis-3 kriterijumima (95). Niže stope incidencije sepse beleže Australija i Novi Zeland sa procenjenom populacionom stopom od 0,77 na 1000 osoba (96).

Sepsa i teška sepsa predstavljaju vodeći uzrok smrti u nekardiološkim JIL i deseti uzrok smrti uopšte u SAD (97). U bolnicama u USA svaki drugi do treći uzrok smrti je sepsa što znači da sepsa čini polovinu smrtnih ishoda (98). Na godišnjem nivou to je 215.000 smrtnih ishoda što je isto onoliko koliko ljudi umre od infarkta miokarda (99). Najnovije studije procenjuju da 5 miliona osoba godišnje umre od sepse u svetu, što predstavlja mortalitet od 17% a od teške sepse 26% (94).

Sepsa je jedna od najčešćih komplikacija u toku lečenja teško povređenih pacijenata. *Muckart* i saradnici su objavili prvu studiju o učestalosti sepse kod trauma i pokazali su relativno visoku incidenciju, 14,4%, verovatno jer je 70% svih trauma su bile penetrantne povrede (100). Poznata je i velika studija *Osborn*-a i saradnika iz 2004. godine, koja je pokazala značajno nižu incidenciju posttraumatske sepse, samo 2%, zbog uključivanja velikog broja pacijenata sa blagim povredama (101).

Stopa mortaliteta u grupi pacijenata sa posttraumatskom sepsom iznosi 17-23% i značajno je viša nego kod povređenih pacijenata koji nisu dobili sepsu (12%) (101-103), dok kod pacijenata kod kojih nastane MODS, mortalitet dostiže čak 50% (104).

1.2.3.4. Ishodi lečenja pacijenata sa sepsom

U Sjedinjenim Američkim Državama, lečenje jednog pacijenta sa sepsom košta 50.000 dolara, što predstavlja finansijsko opterećenje od 17 biliona dolara godišnje (99, 105). *Weycer* i saradnici su procenili da sama hospitalizacija pacijenta sa teškom sepsom košta 44.600 dolara, ali da godišnji trošak takvog pacijenta iznosi 78.500 dolara a ako preživi do 5 godina nakon hospitalizacije zajedno sa oporavkom to košta 118.800 dolara (106). Veliki projekat koji je skoro sproveden u USA je procenio da je u 2013. godini ukupna cena lečenja sepse bila 24 biliona dolara što sepsu svrstava u najskuplje obolenje koje se leči u bolnici (107).

Osim zdravstvenog i finansijskog opterećenja, sepsa predstavlja opterećenje preživelih pacijenata u vidu lošijeg kvaliteta života (108, 109). Stanja koja smanjuju kvalitet života nakon preživljene sepse uključuju kognitivnu difunkciju, anksioznost i depresiju, posttraumatski stres, smanjen mišićni tonus i otežan hod (110). Čak i nakon preživljavanja i otpusta iz bolnice, sepsa predstavlja vodeći razlog novog prijema unutar 30 dana od inicijalne hospitalizacije i štaviše, od svih ponovnih prijema oni sa dijagnozom sepse imaju najdužu i najskuplju hospitalizaciju (111). Čak 12,2% svih razloga ponovnog prijema u bolnicu zauzima sepsa, sa prosečnom cenom lečenja od 10.070 dolara.

Sepsa je povezana i sa povećanim rizikom za kasni smrtni ishod unutar jedne do dve godine. Velika propenziti mečovana studija u Americi je pokazala da pacijenti sa sepsom imaju 16,2% veću učestalost kasnog smrtnog ishoda (unutar godinu dana od otpusta) od pacijenata koji su primljeni zbog sterilne inflamacije tkiva (112).

1.2.3.5. Značaj hemokulture u postavljanju dijagnoze sepse

Rezultati brojnih studija ukazuju na to da je neadekvatna empirijska antimikrobna terapija povezana sa većim morbiditetom i mortalitetom kod pacijenata sa teškom sepsom i septičnim šokom (113-115). Štaviše, svaki sat odlaganja primene antibiotika u stanju septičnog šoka smrtnost raste za 10% (116).

„Surviving sepsis” kampanja ističe potrebu za pravovremenim uzimanjem hemokulture pre otpočinjanja antimikrobne terapije (Sepsis 3). Velika studija SAC i UCI je

pokazala da uzimanje hemokulture radi blagovremene mikrobiološke identifikacije uzročnika i osetljivosti na antibiotike bila nezavisno povezana sa boljim preživljavanjem pacijenata (117). Međutim, u velikom broju slučajeva hemokultura može biti negativna, pogotovo ako pacijenti primaju empirijsku antimikrobnu terapiju.

1.3. Patofiziologija sepse

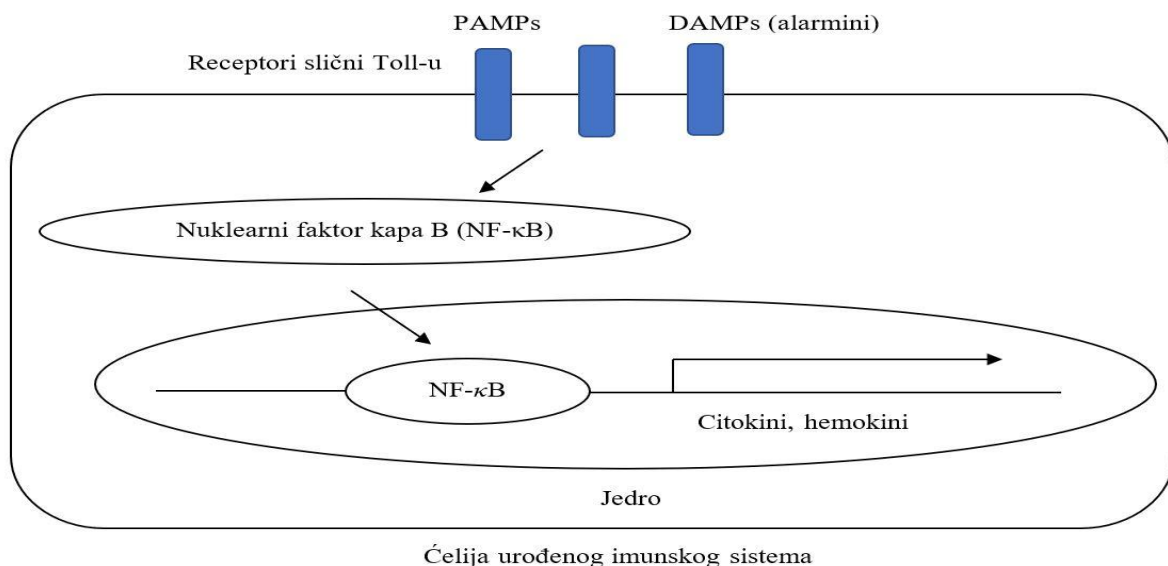
Sepsa je multifaktorski sindrom čije nastajanje i ishod zavise od količine i virulencije uzročnika, imunskog odgovora domaćina, genetskih faktora, starosti, komorbiditeta kao i terapije i medicinskih procedura koje se primenjuju u lečenju infekcije. Mehanizmi uključeni u reakciju organizma u toku sepse slični su onima nakon teške traume i sastoje se od složenih procesa koji obuhvataju neuro-endokrini, metabolički, hemodinamski i imunoinflamatorni odgovor (118).

Neuro-endokrini i imunski sistem su u patofiziologiji sepse povezani kroz aktivaciju hipotalamusno-hipofizno-adrenalne ose i efekte kortizola, kateholamina i vazopresina na održavanje vaskularnog tonusa, integriteta endotela i vaskularne permeabilnosti u cilju očuvanja kardiovaskularne homeostaze. Metabolički procesi koji nastaju nakon traume imaju za cilj očuvanje energije i njeno preusmeravanje u vitalne organe (za održavanje vitalnih funkcija), imunološki aktivno tkivo (za održavanje celularnih funkcija i replikacije) i predeorane (da bi se pospešio proces zarastanja) (119). Da bi se ovo omogućilo ćelije ulaze u stanje hibernacije, tj. stanje u kojem su metabolički slabo aktivne, što se na nivou organa ogleda u disfunkciji u odsustvu patohistoloških promena (120). Na kraju, imuno-inflamatorni odgovor u sepsi predstavlja najbitniji mehanizam u zaštiti organizma od patogena i štetnih produkata povređenog tkiva i obuhvata složene mehanizme urođenog i stečenog imuniteta. Ovaj odgovor organizma u traumi i sepsi umnogome je determinisan genetskom predispozicijom za modulisanje i alteraciju proinflamatornih i antiinflamatornih procesa kroz modulaciju ekspresije i produkcije inflamatornih citokina.

1.3.1. Imunski odgovor u traumi i sepsi

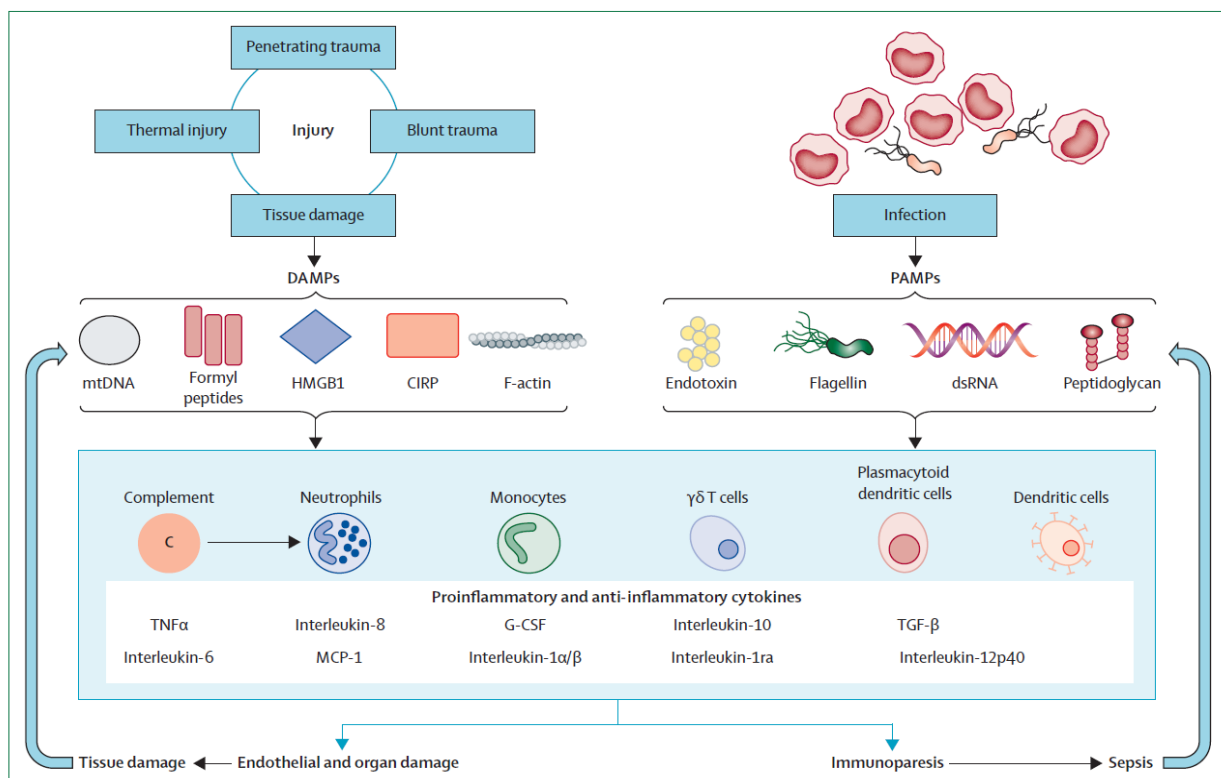
Urođeni imunski odgovor je prvi korak u obnovi oštećenog tkiva i zaštiti organizma od patogena iz spoljašne sredine. Kada je u pitanju blaža lokalizovana povreda, lokalni imunski odgovor može ograničiti oštećenje tkiva, međutim u slučajevima teške traume/politraume aktivira se SIRS u roku od 30 minuta od povrede kao odgovor organizma na oštećenje tkiva i krvarenje. Ovaj odgovor obuhvata lokalnu i sistemsku produkciju različitih medijatora kao što su proinflamatorni citokini, faktor komplementa, proteini akutne

faze, neuroendokrine medijatore, koagulacioni sistem, kao i akumulaciju imunskih ćelija na mestu oštećenja tkiva. Ova „sterilna inflamacija” nastaje kao rezultat nekoliko mehanizama. Jedan je oslobađanje endogenih faktora iz oštećenih ćelija koji se nazivaju alarmini (engl. *damage-associated molecular patterns* - DAMPs). Alarmini su najčešće nuklearni ili mitohondrijalni proteini (proteini toplotnog šoka, adenzin, adenzin monofosfat - AMP, adenzin trifosfat - ATP, fibrinogen, hijaluronska kiselina, mokraćna kiselina, S100 protein i high-mobility group box-1 protein - HMBG-1) a oslobađaju ih nekrotične ćelije ili aktivirani neutrofilni (121). Alarmini se vezuju za TLR receptore (engl. *Toll-like receptors*) koji predstavljaju prvu liniju odbrane urođenog imunskog sistema na produkte oštećenja tkiva ili infektivne agense. Oni su familija receptora u sklopu PRR (engl. *Pattern recognition receptors*) koji se nalaze na površini epitelnih ćelija kao i dendritičnih ćelija i makrofaga. PRR osim DAMP (alarmina) prepoznaju i PAMP – konzervirane motive ćelijskog zida ili naslednog materijala invazivnih mikroorganizama (engl. *pathogen-associated molecular patterns*) kao što su lipopolisaharid, peptidoglikan, lipoteihnoična kiselina, bakterijska DNK, flagelin. Na taj način se i u traumi i sepsi aktivira sličan imunski odgovor rezultirajući istim simptomima SIRS-a što otežava razlikovanje septične od sterilne inflamacije (slika 5). Vezivanje PAMP i DAMP partikula za TLR receptore aktivira nekoliko značajnih signalnih puteva od kojih su MyD88 i TRIF putevi najznačajniji. Oni zatim dovode do aktivacije nuklearnog faktora kapa B (NF- κ B) koji nakon translokacije u jedro indukuje ekspresiju gena za citokine i hemokine i azot-monoksid (NO) (122).



Slika 4. Aktivacija imunskog odgovora u traumi i sepsi, prema: Schulte W, 2013)(123) PAMP – konzervirani motivi ćelijskog zida ili naslednog materijala invazivnih mikroorganizama (engl. *pathogen-associated molecular patterns*).

TLR receptori započinju kaskadu urođenog imunskog odgovora u sepsi i traumi tako što direktno aktiviraju nekoliko tipova imunskih ćelija, uključujući i neutrofile i monocite ali i sistem komplementa što rezultira brzim stvaranju proteina akutne faze C3a i C5a. Aktivirane imunske ćelije i sistem komplementa stimulišu oslobađanje proinflamatornih medijatora kao što su interleukini koji dalje dovode do simptoma SIRS-a. Drugi način aktivacije urođenog imunskog odgovora nakon traume jeste putem oštećenja endotela i kontaktom krvi sa ekstravaskularnim tkivnim faktorom (TF), što rezultira u aktivaciji trombocita, koagulacione kaskade sa aktivacijom faktora Xa i Xia i fibrina. Trombociti zatim oslobađaju proinflamatorne medijatore koji se manifestuju SIRS-om.



Slika 5. Aktivacija imunskog sistema nakon traume i infekcije (izvor: Lord MJ i saradnici Lancet. 2014.)(121)

Prvi i najbitniji citokini koji se stvaraju nakon traume su faktor tumorkse nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha* - TNF α) i interleukin 1 (IL-1), poinflamatorni citokini kratkog polu-života (20min i 6 sek, redom). TNF α je najviše proučavani i najbolje objašnjen medijator zapaljenja u trauma i sepsi. TNF α povećava sintezu NO, aktivira stvaranje arahidonske kiseline kao i ciklooksigenaze i lipooksigenaze što vodi do produkcije tromboksana A2 i prostaglandina E2 koji imaju višestruke inflamatorne efekte. TNF α takođe

stimuliše produkciju selektina, trombocit-aktivirajućeg faktora (engl. *platelet activating factor* - PAF) i intracelularnog adhezionog molekula (engl. *Intercellular Adhesion Molecule* - ICAM), što dovodi do migracije neutrofila u predeo rane. Vezivanjem za TNF2 receptore TNFa dovodi do aktivacije signalnog puta NF-kB i do aktivacije i proliferacije neutrofila, NK-ćelija, B limfocita, perifernih T limfocita (124). U animalnim studijama je pokazano da ubrizgavanje TNFa dovodi do znakova SIRS-a i da su visoki nivoi TNFa povezani sa većom smrtnošću u toku sepse (125). Zato je blokiranje TNFa efekata bio cilj mnogih studija u nadi da će se u terapiji moći primenjivati radi smanjenja inflamatornih efekata i mortaliteta u toku sepse, međutim ove studije nisu dale očekivane efekte.

TNFa i IL-1 stimulišu oslobađanje IL-6 i IL-8, interferona gama (IFN γ) kao i antiinflamatornog citokina IL-10. IL-6 zatim stimuliše sintezu proteina akutne faze u jetri i oslobađanje C-reaktivnog proteina i prokalcitonina. Osim toga, IL-6 aktivira neutrofile i NK-ćelije, prostaglandin E2, koji dalje stimuliše oslobađanje antiinflamatornog citokina IL-10. Iako u prvim momentima nakon traume IL-6 deluje kao proinflamatorni citokin, on kasnije ima antinfamatorno delovanje stimulisanjem oslobađanja antagonista IL1 receptora i solubilnih TNFa receptora. Na taj način, u isto vreme sa SIRS-om aktivira se i kompenzatorni anti-inflamatorni odgovor (engl. *compensatory anti-inflammatory response* - CARS) koga karakteriše rast nivoa anti-inflamatornih citokina (intrleukin 10, transformišući factor rasta β) kao i antagonista citokina (interleukin 1Ra) (126). U zavisnosti koji proces prevagne, CARS ili SIRS, može doći ili do rezolucije oštećenja tkiva ili do progresije SIRS-a do perzistentne imflamacije, imunospuresije i katabolizma (engl. *persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome* - PICS) što dalje povećava rizik za nastanak sepse i insuficijencije organa.

1.3.2. Modeli imunskog odgovora u traumi i sepsi

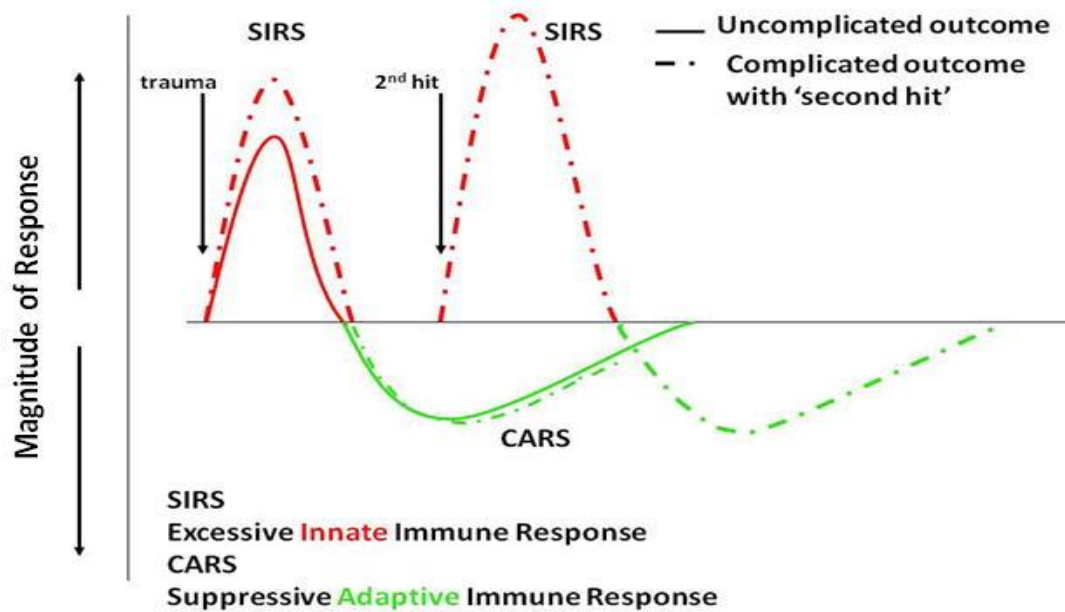
Sa otkrićem proinflamatornih citokina 1980ih godina, smatralo se da smrt nakon teške traume i sepse nastaje usled prevelike aktivacije proinflamatornih citokina koji su zajedno sa oštećenjem endotela i poremećajem perfuzije tkiva dovodili do rane insuficijencije organa i smrtnog ishoda (127). Tada je nastao koncept nekontrolisano prevelike imunske reakcije koja podrazumeva oslobađanje velike količine proinflamatornih citokina koje posledično uzrokuje oštećenje organa (128, 129). Međutim, brojne kliničke studije koje su usledile usmerene na testiranje lekova protiv medijatora proinflamatorne kaskade su se ispostavile kao neuspešne i tada je ovaj model doveden u pitanje.

Sledeći model koji je predložen oslikava patofiziologiju sepse nakon traume kao bimodalni proces i podrazumeva da nakon SIRS-a usleđuje kaskada antiinflamatornih procesa i medijatora (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, solubilni TNF receptor, antagonisti IL-1 receptora i transformišući faktor rasta) koji za cilj imaju kontrolu i ograničavanje proinflamatornog odgovora u cilju zaštite tkiva i organa, nazvan sindrom kompenzatornog antiinflamatornog odgovora (engl. *compensatory anti-inflammatory response syndrome* - CARS) (130, 131). Neke studije sugerišu da antiinflamatorni dogovor ima protektivnu ulogu u ograničavanju preterane imunske reakcije a druge da je udružen sa imunosupresijom ili imunoparezom (132). Ipak, ovaj bimodalni imunski odgovor je postao osnova za model „dva udarca” (engl. *second hit theory*) prema kome trauma predstavlja prvi udarac na imunski sistem organizma kada dolazi do inflamacije praćene imunosupresijom (133). U stanju imunospresije nastaje drugi udarac koji uglavnom predstavlja bolnička infekcija praćena sepsom ili velika hirurška intervencija (Figura 7A), koji ovaj put dovodi do intenzivnijeg imunskog odgovora i znakova SIRS-a. Rezultati brojnih kliničkih studija ukazuju na to da je stepen imunosupresije proporcionalan težini traume (engl. „*trauma load*”) kao i da postoji značajna povezanost stepena imunosupresije i rizika od nastanka sepse (97). To je potvrđeno i na molekularnom nivou u brojnim *in vitro* studijama koje su pokazale sledeće mehanizme povezanosti postraumatske imunosupresije i nastanka sepse:

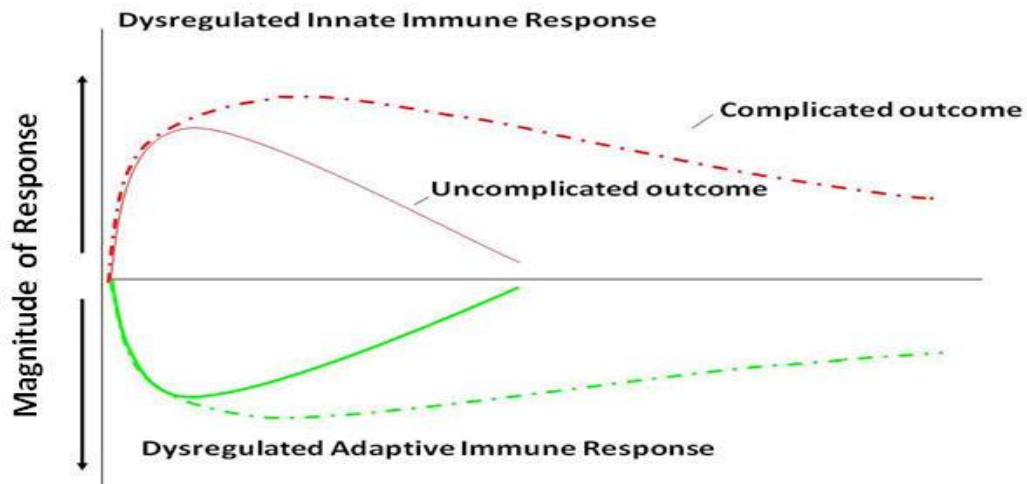
- smanjen kapacitet leukocita da produkuju proinflamatorne citokine (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 i interferone) u kontaktu sa endotoksinom bakterija *ex vivo*, što je pokazano *in vitro* studijama gde monociti pacijenata sa teškom traumom stimulisani i detektovana je smanjena produkcija citokina;
- smanjena ekspresija membranskog HLA-DR na površini antigen-prezentujućih ćelija i limfocita (134). Naime, nakon blage nekomplikovane traume normalizacija ekspresije HLA-DR se dešava nakon jedne nedelje (135). Takođe je pokazano da nivo supresije stvaranja HLA-DR monocita korelira sa težinom traume i sa nastankom sepse (136);
- visoke koncentracije anti-inflamatornih citokina u krvi;
- smanjena aktivnost NK ćelija nakon teške traume znatno duže nego nakon lakše traume (118, 137);
- apoptoza limfocita (138), smanjena migracija plimorfonuklearnih ćelija (139) i smanjena fagocitoza bakterija od strane PMN (134), i smanjen odgovor PNM ćelija na citokine (140);

- Hipersenzitivnost odloženog tipa (engl. *deleyed type hypersensitivity* - DTH) i proliferacija T ćelija koje spadaju u stečeni imunski odgovor smanjeni su kod pacijenata sa teškom traumom (141).

A. Modified SIRS-CARS Model to Accommodate Multiple Hits



B. Proposed Model Based on Genomic Expression in Trauma

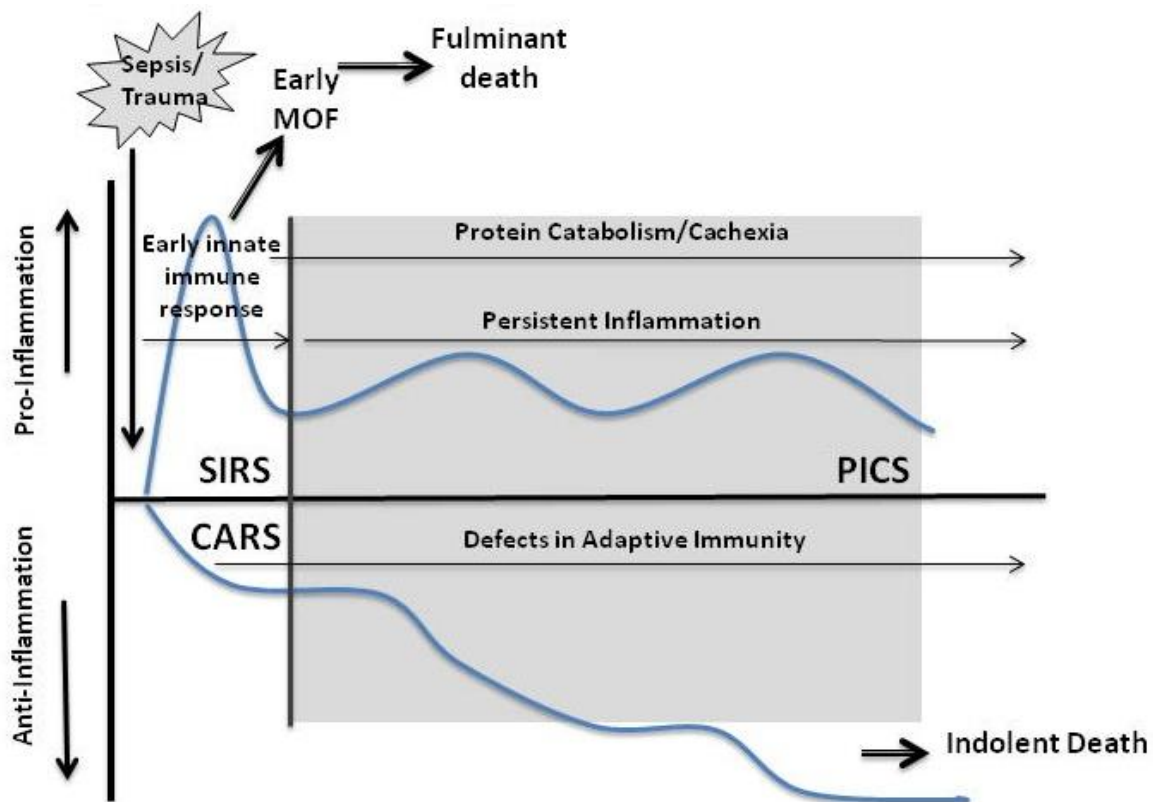


Slika 6. “Two hit” model i modifikovani SIRS/CARS model imunskog odgovora u traumi i sepsi (izvor: *Xiao* i saradnici. 2011) (142).

SIRS-CARS paradigma rezultirala je modifikacijom definicija i kriterijuma za sepsu 2001. godine koje su sada osim znakova SIRS-a uključivale brojne parametre, međutim ubrzo je brojnim studijama pokazano da ovakav koncept klinički ne odgovara stvarnim imuno-inflamatornim događajima i da ne razlikuje sterilno zapaljenje od sepse. Kasnija istraživanja su otkrila da sve ćelije imunskog sistema, i urođenog i stečenog, pokazuju dualnu ekspresiju i simultanu aktivaciju i proinflamatornih i antiinflamatornih procesa (143, 144). Naime, neutrofili, koji predstavljaju glavne ćelije u imunskom odgovoru kritično obolelih, u isto vreme povećavaju ekspresiju membranskih markera aktivacije ali i smanjenje fagocitne sposobnosti i generacije slobodnih radikala (145).

Ključna studija koja je promenila shvatanje imunskog odgovora u sepsi je studija genomske asocijacije (engl. *genome wide association study* - GWAS) odnosno genomske ekspresije leukocita Xiao i saradnika 2011. godine, koja je predstavila modifikaciju SIRS-CARS modela (142). Ova studija je pokazala je da se > 80% od ukupnog transkriptoma leukocita humanog genoma eksprimira u prvih 28 dana nakon traume i da se u isto vreme ekspimiraju i proinflamatorni i antinflamatorni RNK. Interesantno, težina traume i izloženost masivnoj transfuziji nisu imali uticaj na jačinu i trajanje ove ekspresije. Ova intenzivna dešavanja nazvana su „genomskom olujom” a ovom studijom odbačena „two-hit” teorija i predložena nova da se komplikacije imunskog odgovora u trauma dešavaju ne zbog antiinflamatornog odgovora za koji se smatralo da sledi SIRS-u nego zbog produženog imbalance ova dva procesa koji se dešavaju paralelno (slika 6). Tome u prilog ide i rezultat iste studije da kod pacijenata koji se komplikuju septičkim šokom i infekcijama nema kvalitativne razlike u ekspresiji gena već je ona kvantitativna odnosno povratak na normalu se desi brže kod pacijenata koji se ne komplikuju (7-14 dana) nego kod onih koji se komplikuju sepsom (28 dana).

Poslednja modifikacija modela patofiziologije imunskog odgovora u traumi i osetljivost za nastanak sepse predložena je 2012. godine od strane Gentile i saradnika koji su predložili koncept sindroma perzistentne inflamacije imunosupresije i katabolizma (engl. *Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome* - PICS), prema kome su loš nutritivni status, odloženo zarastanje rane i velika osetljivost na infekciju posledica perzistentne blage inflamacije, disbalansa urođenog i stečenog imuniteta koji uključuju paralizu makrofaga, povećanje broja mijeloid-supresorskih ćelija i smanjenje broja i funkcije efektorskih T ćelija (slika 7)(146). Sve to dovodi do progresivnog katabolizma i povećane osetljivosti za nastanak rekurentnih infekcija.



Slika 7. PICS model (izvor: Gentile i saradnici 2012) (146).

Ova nova otkrića dovela su do uvođenja novog termina - sindrom kompleksne imunske disfunkcije (engl. *complex immune dysfunction syndrome* - CIDC) (147). Navedena saznanja i konstantne promene u razumevanju patofizioloških zbivanja nakon traume i sepe govore o kompleksnosti ovog problema i oslikavaju svakodnevni klinički izazov lečenja traumatizovanih pacijenata kod kojih se ispoljavaju znaci proinflamatorne reakcije a u isto vreme su osetljivi na infekciju i imaju veliku mogućnost za nastanak sepse i insuficijenciju organa i smrtnog ishoda.

1.3.3. Genetska osnova imenskog odgovora u sepsi

Uprkos boljem poznavanju kliničkih faktora udruženih sa nastankom posttraumatske sepse u poslednjih nekoliko godina, osobe sa istim karakteristikama i težinom povreda, podvrgnutih istim merama intenzivnog lečenja i sa sličnim faktorima rizika za nastanak infekcije, imaju različit ishod lečenja, od potpunog oporavka do nastanka sepse, MODS-a i smrtnog ishoda. Prva studija koja je pokazala da osetljivost na infekciju ima genetsku osnovu bila je čuvena danska studija sprovedena na hiljadu ljudi koji su kao deca bili usvojeni između 1920. i 1940. godine i koja je pokazala da kod osoba kod kojih je neko od bioloških

roditelja preminuo od infektivnog oboljenja postoji povećan rizik od nastanka infekcije pre 50 godine života (148). Od tog vremena do sada sprovedene su brojne genetičke studije i danas se smatra da varijacije gena koji kodiraju proteine medijatore kompleksnih imunoinflamatornih procesa leže u osnovi individualnih razlika u imunskom odgovoru i osetljivosti na infektivne agense (149).

1.3.3.1. Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida

Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (PPN) su najčešći tip genskih polimorfizama i predstavljaju normalnu varijaciju u naslednoj osnovi (150). U suštini predstavljaju bazni par na određenoj poziciji u DNK na kojoj se nalaze različiti varijante nukleotida (aleli) u normalnoj populaciji, pri čemu se ređi alel javlja sa učestalošću većom od 1% (151). Nastaju kada se jedan nukleotid zameni drugim nukleotidom kao posledica zamene, insercije ili delecije nukleotida. Najveći broj PPN se javlja u dva moguća oblika koji se nazivaju aleli, prema tome bialelni PPN su najčešći. Postoje i trialelni i četvero-alelni polimorfizmi ali su jako retki. Smatra se da je u proseku svaki 300ti nukleotid polimorfan i da ljudski genom sadrži 3 milijarde baznih parova, stoga ljudski genom sadrži oko 10 miliona PPN i da zapravo 90% varijacija u genetskom materijalu potiče od PPN. Da bi polimorfizam bio PPN ređi alel mora da se javlja u populaciji u više od 1% populacije, dok se oni koji se javljaju sa učestalošću manjom od 1% smatraju mutacijama.

PPN mogu biti locirani u različitim delovima genoma, promotoru, egzonu, intronu kao i 5' and 3' regulatornim sekvencama. Mali broj se nalazi u kodirajućem regionu, što je za očekivati jer kodirajući region čini samo 5% čitavog genoma, tako da je procenjeni broj PPN kodirajućeg regiona oko 500.000 tj. u proseku 6 po genu (150). Nasuprot tome, najveći broj PPN se nalazi u nekodirajućim delovima genoma i nema efekat na razvoj i funkcionisanje. Međutim, iako ovi PPN predstavljaju osnovu normalnih varijacija u naslednoj osnovi, smatra se da oni ipak mogu biti povezani sa povećanom osetljivošću na infekciju i faktore sredine, različit odgovor na terapiju ili čak predispoziciji za nastanak određenih oboljenja.

Brojne studije asocijacije pokazale su povezanost polimorfizama gena koji kodiraju efektorne molekule ključne u modulaciji imunskog odgovora na traumu i/ili infekciju i osetljivosti na bakterijske infekcije, nastanak sepse i mortalitet usled trauma (152, 153). Polimorfizmi gena za proinflamatorni citokin TNFA, TNF- β , kao i receptore slične Toll-u 2 i 4 (TLR2 i TLR4) i njihova povezanost sa sepsom nisu bili predmet dosadašnjih istraživanja u populaciji traumatizovanih pacijenata u našoj zemlji.

1.3.3.1.1. Polimorfizmi TNFA gena

TNFA je ključni proinflamatorni citokin i centralni medijator zapaljenja u sepsi i septičnom šoku. Lociran je na kratkom kraku hromozoma 6 u sklopu klastera gena za glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex* - MHC) III. Ovaj lokus se sastoji od dve tandem sekvence koje kodiraju dva citokina, TNFA i TNFB (154). TNF lokus se sastoji od 4 introna i 3 egzona. Gen za TNFA je lociran između gena za limfotoksin α (LT α) i LTB. Willson i saradnici su prvi ukazali na bielni polimorfizam u promotornom regionu TNFA gena na poziciji -308 (155). Ta dva alela su nazvana TNFA1 (-308G) i TNFA2 (-308A) od kojih je drugi ređi i povezan sa većom produkcijom TNFA (156).

Pokazano je da je zamena G alela A alelom na poziciji -308 u promotornom regionu gena za ovaj proinflamatorni citokin (TNF α /G-308A) povezan sa većim rizikom za nastanak posttraumatske sepse (149). U studiji o polimorfizmima udruženim sa komplikacijama kod kritično obolelih osoba, Šurbatović i saradnici su pokazali udruženost TNF α /G-308A alela sa većim procentom preživljavanja ali ne i sepsom i tipom infekcije (Gram-pozitivna, Gram-negativna ili mešovita)(157). Polimorfizam na poziciji -238 G/A (rs361525) je drugi često proučavani PPN u promotornom regionu TNFA gena, ali u podaci u populaciji trauma pacijenata su oskudni.

1.3.3.1.2. Polimorfizam LTA gena

Limfotoksin alfa (LTA) koji se još naziva i tumor nekroza faktor beta (TNFB) je član TNF familije citokina. Ima dve forme, solubilnu i membransku. Citotoksični je protein koji ima antiproliferativnu aktivnost. Kao inflamatorni medijator uključen je u patogenezu arterioskleroze i varijacije ovog gena su povezane sa rizikom od nastanka infarkta miokarda (158). Poznato je nekoliko polimorfizama LTA gena. Prvi otkriven polimorfizam bio je PPN introna LTA gena na poziciji 252 G > A (rs909253) (159). Pokazano je da je ovaj polimorfizam povezan sa povećanom ekspresijom LTA i većom šansom za nastanak sepse (160). Ipak u grupi pacijenata sa traumom nema dovoljno podataka o uticaju ovog PPN na nastanak sepse.

1.3.3.1.3. Polimorfizmi TLR gena

Receptor sličan Tolu (engl. *Toll-like receptor* - TLR) je transmembranski receptor koji kao deo urođenog imuniteta predstavlja klasu patogen-recognition receptora (PRRs) (161). Naziv je dobio zbog sličnosti sa Toll proteinom koji indukuje imunski put kod voćne mušice roda *Drosophila*. Do sada je identifikovano 11 TLR homologa, od kojih je 10

funkcionalno kod čoveka (TLR1-TLR10). Podeljeni su u 5 podfamilija, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5 i TLR-9. TLR-2 familija se sastoji od 4 člana (TLR-1, TLR-2, TLR-6 i TLR10) a TLR-9 od tri člana (TLR7, TLR8 i TLR9) dok TLR-3, TLR-4 i TLR-5 sadrže po jednog istoimenog člana familije receptora.

Od svih TLR receptora TLR-2 prepoznaju najveći broj PAMP partikula, ali je najznačajniji u zaštiti od Gram-pozitivnih bakterija i mikobakterija. Zadužen je za prepoznavanje struktura ćelijskog zida Gram-pozitivnih bakterija kao što su peptidoglikan, lipoteihnoična kiselina i lipoproteini ali i Gram-negativnih bakterija, virusa, protozoa i gljivica. Prepoznavanje ovih struktura dovodi do aktivacije MyD88 i TRIF signalnih puteva što rezultira u aktivaciji transkriptivnih faktora, na prvom mestu nukleotidnog faktora kB (NF-kB) i produkcije citokina.

TLR4 je centralni signalni receptor za lipopolisaharid (LPS) gram negativnih bakterija. Ključan je u borbi protiv Gram-negativnih bakterija jer prepoznaje LPS i inicira ekspresiju TNFA i IL6 bitnih u eliminisanju polimikrobnih i Gram-negativnih infekcija (162, 163). U animalnim studijama je pokazano da su miševi kojima nedostaje TLR4 gen imali značajno slabiji klirens *K. pneumoniae* i veći procenat komplikacija pneumonije izazvane ovom bakterijom u poređenju sa miševima koji su imali funkcionalni TLR4 gen (164).

TLR familija receptora je najproučavanija klasa PRR receptora i povezana je sa povećanom osetljivošću na razvoj brojnih infektivnih bolesti (165). Uprkos tome, rezultati studija su i dalje oprečni, dok u je našoj populaciji proučavan njihov zanačaj za nastanak sepse kod kritično obolećih pacijenata ali u ovoj studiji jekod samo 20% kritično obolelih razlog prijema bio trauma (166).

1.3.3.1.3.1. Polimorfizam TLR2 gena

TLR2 je lociran na hromozomu 4q32 i sastoji se od tri egzona. Do sada je identifikovano oko 175 PPN ovog gena od kojih se 17 nalazi u trećem kodirajućem egzonu. Prevelika ekspresija TLR2 dovodi do veće osetljivosti na lipoprotein, peptidoglikan, lipoteihnoičnu kiselinu, pa čak i lipopolisaharid. Sa druge strane, eksperimentalne „*gene interruption*” studije su pokazale da TLR2-deficijentni miševi imaju slabiji odgovor na peptidoglikan i znatno kraće preživljavanje nakon ubrizgavanja inokuluma kulture *S. aureusa* ali normalan odgovor na ubrizgavanje lipopolisaharida, dok TLR4 deficijentni miševi pokazuju smanjen odgovor na ubrizgavanje LPS (167). U humanim studijama, polimorfizmi

u TLR2 genu povezani su sa povećanim rizikom za nastanak stafilokoknog septičkog šoka, infektivnog miokarditisa, tuberkuloze, lepre i filarijaze (165).

1.3.3.1.3.2. Polimorfizam TLR4 gena

Gen za TLR4 lociran je na hromozomu 9 i sastoji se od tri egzona i dva introna. Nekoliko PPN je identifikovano u genu za TLR4, od kojih su 896A/G i TLR4-C₁₁₉₆T najviše proučavani. Oba polimorfizma su funkcionalna i za posledicu imaju zamenu asparaginske kiseline glicinom na poziciji 299 i treonina izoleucinom na poziciji 399 u preoteinu, što utiče na celularnu aktivaciju indukovanu LPS (168).

Agnese i saradnici su pokazali da heterozigoti za TLR4 299/399 polimorfizam imaju značajno veće šanse za nastanak Gram-negativne bakterijske infekcije u poređenju sa nosiocima divljeg tipa TLR (169). U studiji *Barber* i saradnika pokazano je da je TLR4 +896 G alel značajno povezan sa nastankom teške sepse kod pacijenata sa opekotinama (170). Uprkos tome veći broj studija nije pokazao postojanje povezanosti TLR4-A₈₉₆-G polimorfizma i sepse (171, 172), dok neke studije pokazuju protektivni efekat ovog polimorfizma (173).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja bili su da se:

1. Odrede incidencija, epidemiološke karakteristike i faktori koji doprinose nastanku infekcija krvi kod pacijenata sa traumom, lečenih u JIL.
2. Odrede incidencija, epidemiološke karakteristike i faktori koji doprinose nastanku sepse kod pacijenata sa traumom lečenih u JIL.
3. Utvrdi učestalost genotipova i alela odabranih polimorfizama gena TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 koji kodiraju proinflamatorne citokine TNF- α i TNF- β i receptore TLR-2 i TLR-4 u grupi pacijenata sa posttraumatskom sepsom, pacijenata sa traumom bez sepse i zdravih pripadnika kontrolne grupe.
4. Utvrdi da li postoji razlika u ditribuciji polimorfizama gena koji kodiraju TNF- α , TNF- β , TLR2, TRL4 kod pacijenata sa traumom koji su dobili sepsu i onih kod kojih sepsa nije nastala.

3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

3.1. Dizajn studije

U istraživanju je upotrebljen hibridni dizajn studije, koji se sastojao iz dva dela. Prvi deo je sproveden po tipu prospektivne kohortne studije i imao je za cilj procenu incidencije, epidemioloških karakteristika i kliničkih faktora rizika za nastanak IK i sepse kod pacijenata sa traumom. Drugi deo istraživanja je sproveden po tipu ugnježdene studije slučajeva i kontrola radi ispitivanja povezanosti genskih polimorfizama i nastanka sepse u podgrupi pacijenata sa srednje teškom i teškom traumom.

3.2. Mesto sprovođenja studije

Studija je sprovedena u dve JIL Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije (hirurška i trauma JIL), u periodu od 01.11.2014. do 30.04.2016. godine.

Molekularno-genetička ispitivanja vršena su u Institutu za humanu genetiku Medicinskog fakulteta u Beogradu i Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo u Beogradu. Polimorfizmi gena TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 u grupi traumatizovanih pacijenata i polimorfizam rs4696480 gena TLR2 u kontrolnoj grupi zdravih osoba analizirani su u molekularno-genetičkoj laboratoriji Instituta za humanu genetiku, dok su polimorfizmi gena TNFA, LTA, TLR2 (rs3804099 i rs3804100) i TLR4 u kontrolnoj grupi zdravih osoba analizirani u molekularno-genetičkoj laboratoriji Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo u Beogradu.

3.3. Ispitanici

Kohortu traumatizovanih pacijenata činili su konsekutivni pacijenti koji su zbog mehaničkih povreda bili hospitalizovani u nekoj od dve JIL Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije (hirurška i trauma JIL).

Kriterijumi za uključivanje u kohortnu studiju bili su: uzrast ≥ 18 godina i preživljavanje prvih 48h od prijema pacijenta u JIL. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: povrede kod kojih se očekivao smrtni ishod u prvih 48h po prijemu pacijenta u JIL, povrede koje su nastale usled trovanja, utopljenja i zagušenja/zadavljenja, frakture kuka, opekotine, kasni efekti povreda, površinske povrede, povrede usled prisustva stranog tela i povrede nastale usled pada sa sopstvene visine, čiji je uzrok intrakranijalno krvarenje netraumatskog porekla.

Kriterijum za uključivanje u ugnježdenu studiju slučajeva i kontrola bio je srednje teška ili teška trauma tj. ISS skor (engl. *Injury severity score* - ISS) ≥ 9 . Iz studije su isključeni pacijenti sa opekotinama ili penetrantnim povredama, pacijenti sa splenektomijom, imunodeficientni pacijenti ili koji primaju radioterapiju i pacijenti koji nisu dali pisani pristanak o uzimanju uzoraka krvi za genetsku analizu.

U svrhu poređenja rezultata ispitanika sa traumom sa podacima iz opšte populacije u studiju je uključena i kontrolna grupa od 101 zdrave osobe iz populacije Srbije, čiji se podaci nalaze u biobanci Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo u Beogradu.

Podaci dobijeni u kohortnoj studiji poređeni su između dve grupe, u odnosu na sepsu ili IK, dok su u ugnježdenoj studiji slučajeva i kontrola poređenja vršena između tri grupe, tj. između traumatizovanih pacijenata sa sepsom i traumatizovanih pacijenata bez sepse kao i između traumatizovanih pacijenata sa sepsom i zdravih kontrola.

3.4. Primenjeni instrumenti-upitnici

3.4.1. Upitnici

U svrhu istraživanja konstruisan je epidemiološki upitnik koji je istraživač popunjavao za sve pacijente koji su ispunili kriterijume za uključivanje u kohortnu studiju i za koje je pribavljen pisani informisani pristanak o učestvovanju u studiji.

Upitnik se sastojao iz četiri dela:

- Deo vezan za prijem pacijenta na odeljenje reanimacije koji je sadržao podatke o: vitalnim parametrima (sistolni pritisak, srčana frekvenca, frekvenca disanja), Glazgov koma skor (GKS), prisustvu srčanog ili respiratornog zastoja, intubaciji i mehaničkoj ventilaciji, primeni vazopresora i inotropnih lekova (adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin i fenilefrin), smrznute plazme i transfuzije eritrocita;
- Deo vezan za prijem pacijenta u JIL koji je sadržao: socio-demografske karakteristike pacijenta, podatke o komorbiditetima i lekovima korišćenim u hroničnoj terapiji, podatke o primeni antibiotike terapije i analgo-sedacije, laboratorijske parametre, APACHE II skor (fiziološki skor koji služi za procenu težine oboljenja bolesnika na prijemu) (173), podatke o traumi (uzrok, vrsta traume i povređeni delovi tela), ISS skor (deskriptivni skor koji opisuje težinu povreda na prijemu i koji je bio računat prema AIS-u (engl. *Abbreviated injury scale*), kao zbir kvadrata najvećih brojevanih vrednosti težine povreda u tri najviše povređena telesna regiona) (174);

- Deo koji služi za svakodnevno beleženje stanja pacijenta koji je sadržao: podatke o vitalnim parametrima, rezultate biohemijskih analiza, SOFA skor (koristi se za svakodnevnu evaluaciju stanja pacijenta i opisuje stepen pogoršanja ili poboljšanja stanja bolesnika u odnosu na stanje na prijemu) (175),
- Deo o nastanku IK i sepse i prisustvu faktora koji do njih mogu dovesti: poreklo infekcije krvi/sepse, izolovani uzročnici i antibiogram, podatke o prethodnoj antibiotskoj terapiji, podatke o faktorima koji su mogli dovesti do infekcije krvi/sepse (prisustvo CVK, mehaničke ventilacije, hirurške intervencije i njeno trajanje, hemodijalize itd.).

3.4.2. Skoring sistemi

U cilju procene stanja pacijenta na prijemu korišćeni su sledeći instrumenti i računati su sledeći skorovi:

- **Instrument za procenu stanja sveti - Glasgow koma skor – GKS** (engl. *Glasgow coma scale* - GCS) je neurološka skala koja služi za objektivnu procenu stanja svesti. Tri osnovne komponente skale su otvaranje očiju na različite stimuluse, verbalni odgovor i motorni odgovor. Svaka komponenta se boduje od 1 do 5, tako da GCS može imati raspon mogućih vrednosti od 3 do 15. Vrednosti ispod 8 se smatraju teškim oštećenjem svesti, od 8-12 umerenim, a veće od 12 blagim poremećajem svesti. Usled primene lekova za analgo-sedaciju kod većine pacijenata, za procenu neurološkog statusa korišćen je poslednji GKS zabeležen na prijemu na odeljenje reanimacije.

- **Instrument za procenu težine stanja na prijemu - APACHE II** (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) je fiziološki skor koji opisuje težinu stanja odraslih pacijenta (starijih od 15 godina) na prijemu ili u bilo kom trenutku u toku hospitalizacije (176, 177). Sastoji se iz tri dela: akutni fiziološki skor (engl. *Acute Physiology Score* - APS), skor za godine starosti (engl. *Age Score*) i skor za hronična oboljenja (engl. *Chronic Health Score*). U prvih 24 sata od prijema se prati 12 fizioloških i biohemijskih parametara koje uključuju vitalne znake (srčana frekvencija, srednji arterijski pritisak, frekvencija disanja, temperatura i GKS), laboratorijske i biohemijske parametre (hematokrit, leukociti, Na⁺ i K⁺ (nivo u serumu) i kreatinin) i dva parametra izvedena iz gasnih analiza (arterijski pH i PaO₂). Zatim se, na osnovu najlošijih vrednosti po svakom parametru odredi vrednost APS (tabela 7). APACHE II skor se računa tako što se saberu vrednosti APS, bodovi za starost pacijenta i bodovi za hronično zdravstveno stanje. Maksimalna vrednost skora je 71, pri čemu viši skor predstavlja ozbiljnije oboljenje i veći rizik od smrtnog ishoda.

Tabela 7. APACHE II skor (adaptirano prema Bizmarevic M. 2011) (177)

Skor	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Parametri	Akutni fiziološki skor - A								
Temperatura (°C)	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Srčana frekvencija (br/min)	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Frekvencija disanja (br/min)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksigenacija (ml/min)	>500	350-499	200-349		<200				
PO ₂ (mmHg)					>70	61-70		55-60	<55
Arterijski pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,3-7,49		7,25-7,3	7,15-7,2	<7,15
Serumski Na ⁺ (mmol/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serumski K ⁺ (mmol/L)	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumski kreatinin (mg/dL)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	>60		50-59,9	46- 9,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukociti (10 ³ /mL)	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Bikarbonati (mmol/L)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
GKS	15 – aktuelni GKS								
Skor uzrasta - B									
Godine									Bodovi
< 44									0
45 - 54									2
55 - 64									3
65 - 74									5
> 75									6
Skor hroničnog zdravstvenog stanja - C									
Istorija teske organske insuficijencije									Bodovi
Neoperabilni pacijenti*									5
Kritični postoperativni pacijenti*									5
Elektivni postoperativni pacijenti									2

*Pacijenti koji imaju 5 bodova, imaju oboljenje bilo kojeg od sledeće navedenih organa i/ili organskih sistema: jetra (portna hipertenzija, krvareći variksi, ciroza jetre, insuficijencija jetre), KVS (HYHAC klasifikacija), bubrezi (hronična dijaliza), pluća (hronična respiratorna insuficijencija, plućna hipertenzija), imunološki sistem (imunosupresija, radijacija, hemioterapija, AIDS).

- **Skor za procenu organske funkcije** (engl. *Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA) koristi se za procenu težine multiorganske disfunkcije kao i za svakodnevnu evaluaciju stanja bolesnika (opisuje stepen pogoršanja ili poboljšanja stanja pacijenta u odnosu na stanje na prijemu) (175). Bazira se na ocenjivanju stanja šest najvažnijih organskih sistema: respiratorni, kardiovaskularni, hepatici, bubrežni, neurološki status i stanje koagulacije. Stanje za svaki organski sistem se ocenjuje vrednostima 0 - 4, pri čemu veći broj oslikava težu disfunkciju (tabela 8).

Povećanje vrednosti skora tokom prvih 24 do 48 sati u JIL prediktor je mortaliteta od 50 – 95% (178). Skor niži od 9 je prediktor mortaliteta od 33%, međutim, kada je vrednost skora veća od 11, očekivani mortalitet može biti i 95%.

Tabela 8. SOFA skor

Organski sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respiratorni					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	300 - 399	200 - 299	100 – 199*	≤ 100*
Bubrezi					
Kreatinin (mg/dL)	≤ 100	101 - 200	201 - 350	351 - 500	> 500
Jetra					
Bilirubin (mg/dL)	≤ 20	21 -60	61 -120	121 - 240	> 240
KVS					
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamin < 5 µg/kg/min ili dobutamin (bilo koja doza)	Dopamin > 5 µg/kg/min ili Adrenalin/Noradrenalin < 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min ili Adrenalin/Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min
Hematološki					
Trombociti (10 ³ /mm ³)	≥ 120	81 - 120	51 -80	21 -50	≤ 20
Neurološki					
GKS	15	13 - 14	10-dic	07-set	≤ 6

*Vrednosti sa respiratornom potporom.

**Beta-adrenergički agonisti primenjeni tokom najmanje jednog sata.

- **Skor za procenu težine traume** (engl. *Injury Severity Score - ISS*) je anatomski bodovni sistem kojim se numerički opisuje stepen zadobijenih povreda i bazira se na skraćenoj skali povreda – AIS skor (engl. *Abbreviated Injury Scale - AIS*). AIS služi za procenu težine povreda po regionima tela. Telo je podeljeno na šest regiona: glava i vrat, lice, grudni koš, trbušna duplja i karlični sadržaj, ekstremiteti (uključujući rame i karlični pojas) i spoljni omotač tela. Težina povrede, u bilo kom regionu, meri se tako što se svakoj povredi dodeljuje brojčani iznos od 1 (najlakša povreda) do 5 (teška povreda sa neizvesnim preživljavanjem), povreda označena sa šest bodova je inkompatibilna sa životom (1 – neznatna, 2 – umerena, 3 – ozbiljna, 4 – teška, 5 – kritična, 6 – ne može se preživeti). Radi jednostavnije praktične primene ovog skora, napravljene su skraćene verzije (engl. *Condensed Chart*) AIS-a, kako za penetrantne, tako i za nepenetrantne povrede.

ISS je numerički prikaz ukupne anatomske težine svih povreda i određuje se kao zbir kvadrata najvećih brojčanih vrednosti težine povreda prema AIS-u, u tri najviše povređena regiona tela: $ISS = A^2 + B^2 + C^2$, gde su A, B i C bodovi prema AIS-u za tri najteže povređena telesna regiona. Na ovaj način se dobija diskontinuirana bodovna skala, sa rasponom od 1 (laka povreda) do 75 (smrtonosna povreda). Povrede sa ISS skorom 9-15 predstavljaju umereno teške povrede, dok ISS 16-24 predstavlja teške povrede i ISS 25-75 životno-ugrožavajuće povrede. Politrauma se može definisati kao povreda sa $AIS \geq 3$ u najmanje dve od šest telesnih regiona ($ISS > 17$) (174).

3.5. Praćenje pacijenata

Pacijenti su bili praćeni do otpusta ili smrtnog ishoda. Kao primarni ishodi pratili su se nastanak sepse i infekcije krvi, a kao sekundarni ishod nastanak teške sepse i MODS-a. Svakodnevno su se pratili vitalni parametri i biohemijske analize i beležio se SOFA skor.

3.6. Procena ishoda

3.6.1. Dijagnoza sepse

Za dijagnozu sepse koristili su se dijagnostički kriterijumi definisani od strane internacionalne konferencije za sepsu (SCCM/EISCM/ACCP/ATS/SIS) iz 2001. godine, prema kojima se sepsa definiše kao sistemski zapaljenski odgovor na infekciju (verovatnu ili dokazanu) dok se teška sepsa definiše kao sepsa udružena sa indukovanom slabošću u funkciji jednog ili više organa (86). Disfunkcija organa procenjena je pomoću SOFA skora kojim se svakodnevno

skoruje funkcija šest organskih sistema od 0 – 4 (175). SOFA skor ≥ 2 za određeni organ smatran je disfunkcijom tog organa, dok se disfunkcija dva ili više organskih sistema smatrala MODS-om (179). Nakon postavljanja dijagnoze sepse pratili su se respiratorni, kardiovaskularni, hematološki parametri kao i parametri rada jetre i bubrega.

3.6.2. Dijagnoza infekcija povezanih sa zdravstvenom zaštitom (bolničkih infekcija)

Pacijenti su svakodnevno praćeni radi utvrđivanja prisustva bolničkih infekcija. Za dijagnozu bolničkih infekcija korišćeni su kriterijumi američkih Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. *The Centers for Disease Prevention and Control- CDC*) i ECDC/NHSN kriterijumi (41, 50).

Mikrobiološki potvrđena infekcija krvi dijagnostikovana ukoliko je:

- patogeni mikroorganizam izolovan iz jedne hemokulture ili
- pacijent ima temperaturu $> 38^{\circ}\text{C}$, drhtavicu ili hipotenziju i
- izolovane dve pozitivne hemokulture sa mikroorganizmima koji pripadaju uobičajenoj flori kože (iz dva odvojena uzorka krvi, u toku 48h).

Primarne IK su podrazumevale IK koje nisu povezane sa drugim anatomskim mestom infekcije i obuhvatale su infekcije udružene sa vaskularnim kateterom i infekcije krvi nepoznatog porekla. Infekcije udružene sa vaskularnim kateterom su dijagnostikovane ukoliko je isti mikroorganizam izolovan sa katetera kao i iz hemokulture ili ukoliko se jave klinički znaci poboljšanja u toku 48h nakon uklanjanja intravaskularnog katetera. Infekcije krvi nepoznatog porekla su dijagnostikovane ukoliko nije pronađen nijedan drugi izvor IK tokom ispitivanja. Sekundarne IK su dijagnostikovane ukoliko je isti mikroorganizam izolovan iz drugog anatomskog mesta infekcije ili postoje klinički dokazi da je IK poreklom iz infekcije druge lokalizacije.

Izloženost centralnom vaskularnom kateteru prikazana je kao stopa utilizacije CVK i računata je kao ukupan broj dana sa CVK/ukupan broj pacijnta-dana praćenja u JIL. Prisustvo više CVK-a kod jednog pacijenta računat je kao jedan CVK dan. Kumulativna incidencija (ukupan broj epizoda IK na 100 pacijenata) i stopa incidencije (ukupan broj IK na 1000 pacijenata-dana praćenja sa CVK) su računati kao mere učestalosti IK i ostalih bolničkih infekcija.

3.7. Laboratorijske analize

3.7.1. Mikrobiološka analiza uzoraka krvi

Hemokulture se se uzimale iz perifrne krvi radi mikrobiološke potvrde IK i sepe i utvrđivanja antibiograma uzročnika. Izolacija bakterija vršila se standardnim mikrobiološkim metodama na osnovu kulturelnih osobina, preparata bojenih po Gramu. Procena osetljivosti izolata vršila se disk-difuzionim testom i Vitek2 compact semiautomated sistemom (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). Dijametar zone inhibicije meren je i intrpretiran na osnovu CLSI standarda (engl. *The Clinical and Laboratory Standards Institute*) (180). Izolati koji su pokazali intermedijernu zonu inhibicije svrstani su u grupu rezistentnih sojeva. Analizirani su i uzorci krvi iz centralnog venskog ili arterijskog katetera radi mikrobiološke potvrde infekcija krvi povezanih sa intravaskularnim kateterom. Mikrobiološke metode za potvrdu istog mikroorganizma u prefiernoj krvi i krvi CVK obuhvatale su izolovanje $\geq 10^3$ CFU/ml dobijenih kvantitativnom metodom ili > 15 CFU dobijenih semikvantitativnom metodom iz kulture CVK.

Antimikrobna rezistencija prikazana je kroz zastupljenost sledećih sojeva kao markera rezistencije:

- za *Staphylococcus aureus*: rezistencija na meticilin (oxacilline, cefoxitin, meticillin) – MRSA,
- za *Enterococci*: rezistencija na glikopeptide (vancomycin) – VRE,
- za *Enterobacteriaceae*: rezistencija na cefalosporine treće generacije (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime) i karbapeneme (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem),
- za *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp.: rezistencija na antipseudomonasne karbapeneme (imipenem, meropenem).

Multirezistencija (MDR) mikroorganizama definisana je kao rezistencija na najmanje jedan antibiotik u 3 ili više klasa antibiotika, proširena rezistencija (XDR) kao rezistencija na najmanje jedan antibiotik iz svih grupa antibiotika sem jedne grupe, i panrezistencija (PDR) kao rezistencija na sve klase antibiotika koji se koriste u rutinskom testiranju (181).

3.7.2. Uzimanje krvi za molekularno-genetičku analizu

U svrhu određivanja genskih polimorfizama, svim pacijentima koji su ispunili kriterijume ulaska u studiju i koji su dali pisani pristanak za učestvovanje u studiji na prijemu u JIL je uzeto 4

ml periferne krvi u odgovarajućim epruvetama sa antikoagulansom - EDTA. Epruvete su unutar nekoliko časova transportovane u Laboratoriju Instituta za humanu genetiku Medicinskog fakulteta u Beogradu, gde je izolovana i čuvana genomska DNK.

3.7.3. Molekularno-genetička analiza

Molekularno-genetička ispitivanja obuhvatala su izolaciju i analizu polimorfizama pojedinačnih nukleotida gena TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 izolovanih iz krvi traumatizovanih pacijenata lečenih u JIL. Podaci o zdravim pripadnicima kontrolne grupe su dobijeni sekvenciranjem genoma osoba iz populacije Srbije koji se nalaze u biobanci Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo u Beogradu.

3.7.3.1. Izolacija DNK

Izolacija genomske DNK vršila se iz ćelija zamrznute periferne krvi pomoću PureLink Genomic DNA kita (Invitrogen, CA, USA) ili metodom isoljavanja po *Miller-u* (182).

3.7.3.2. Genotipizacija

- **Genotipizacija polimorfizama pacijenata**

Genotipizacija 8 polimorfizama pojedinačnih nukleotida (PPN) unutar 4 gena vršila se metodom lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu (*real time* PCR, RT PCR) pomoću komercijalnih TaqMan eseja: za TNFA rs361525 C__2215707_10 i za rs1800629 C__7514879_10; za LTA rs909253 C__2451911_10; za TLR2 rs3804099 C__22274563_10, za rs4696480 C__27994607_10 i za rs3804100 C__25607727_10; za TLR4 rs4986790 C__11722238_20 i rs4986791 C__11722237_20 (TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems, CA, USA). Lokalizacija PPN u genomu i rs brojevi PPN čija je geonotipizacija rađena prikazani su u tabeli 9.

Tabela 9. Lokalizacija i rs brojevi PPN kojima je rađena genotipizacija

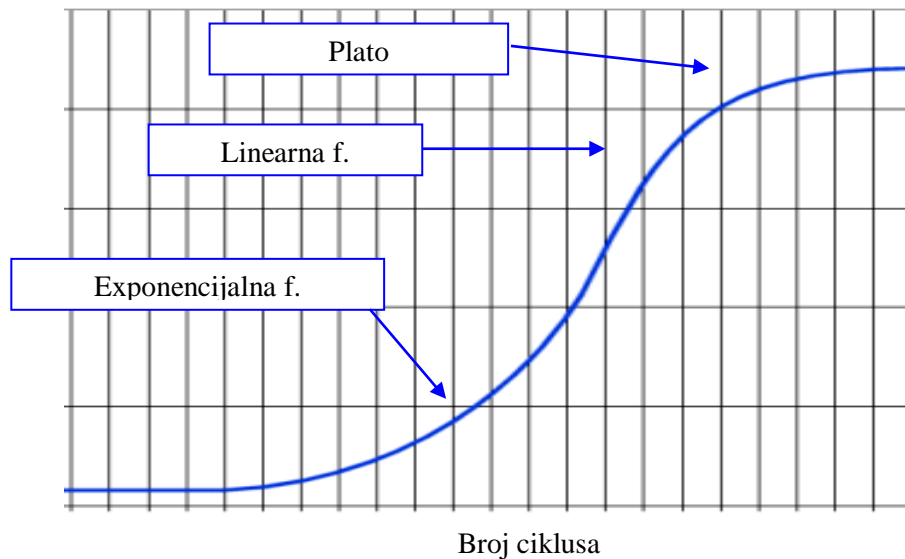
Gen	PPN	Hromozom	Region	PPN broj
TNFA	-308G/A	6p21.3	Promotor	rs1800629
	-238G/A	6p21.3	Promotor	rs361525
LTA	252G/A	6p21.3	Intron 1	rs909253
TLR2	597T/C	4q32	Egzon 3	rs3804099
	-16934T/A	4q32	Promotor	rs4696480
	1350T/C	4q32	Egzon 3	rs3804100
TLR4	896A/G	9q32	Egzon 3	rs4986790
	1196C/T	9q32	Egzon 3	rs4986791

PCR i Real-time PCR

Lančana reakcija polimerizacije (engl. *Polymerase Chain Reaction - PCR*) metoda se temelji na selektivnom in vitro umnožavanju odabranog regiona DNK kroz ponovljene cikluse toplotne denaturacije DNK i sinteze novih lanaca korišćenjem termostabilnog enzima Taq polimeraze. Umnožavanje omogućavaju dva oligonukleotidna graničnika-prajmera, veličine 15 – 30 nukleotida koji ograničavaju sekvencu koja se umnožava. Kada se prajmeri dodaju denaturisanoj DNK, oni se specifično vezuju za komplementarne sekvence i u prisustvu termostabilne DNK polimeraze počinje sinteza novih lanaca. Reakcija se ciklično ponavlja, a kako se prajmeri mogu vezati i za novosintetisane lance, u svakom ciklusu se eksponencijalno povećava broj dobijenih molekula. Posle 30 – 35 ciklusa dobijamo 10^5 kopija ciljne sekvence, što je dovoljno da se produkt umnožavanja vidi na elektroforetskom gelu kao traka odgovarajuće veličine.

Tokom amplifikacije PCR produkata možemo razlikovati 3 faze:

- Eksponecijalna faza, tokom koje se u svakom ciklusu količina DNK duplo uvećava. Amplifikacija se u ovoj fazi najbrže dešava. Sama reakcija je u ovoj fazi visoko specifična i precizna.
- Linearna faza, u kojoj se amplifikacija usporava, troše se komponente reakcionog sistema, te je moguća i degradacija produkata.
- Plato, kada se reakcija zaustavlja, nema amplifikacije i stvaranja novih DNK produkata, dok je degradacija produkata sve veća.

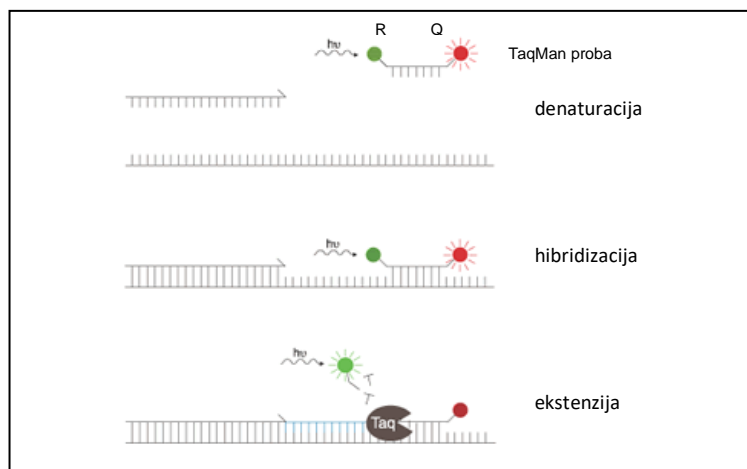


Slika 8. Dinamika PCR reakcije.

Real-time PCR (PCR u «realnom» vremenu) je postupak koji se temelji na standardnom PCR-u, ali se analiza prinosa produkata vrši kontinuirano, što omogućava pouzdanu kvantifikaciju. Zbog toga se real-time PCR sve češće označava kao kvantitativni PCR (Q-PCR). U Q-PCR metodi detekcija PCR amplifikacije se vrši u eksponencijalnoj fazi, u kojoj se amplifikacija najbrže dešava, a reakcija je u ovoj fazi visoko specifična i precizna. Detekcija putem Q-PCR-a se vrši u nekom od ciklusa koji je sastavni deo eksponencijalne faze, a podrazumeva registrovanje fluorescencije, emitovane od strane produkta amplifikacije. Izvor fluorescencije može da bude fluorescentna boja koja se nespecifično vezuje za dvolančanu DNK (npr. SYBER Green), ili pak specifična fluorescentno obeležena proba koja hibridizuje sa ciljanim regionom. U ovom radu je primenjena metoda koja podrazumeva primenu TaqMan proba.

TaqMan proba je konstruisana tako da je komplementarna sa regionom od interesa, koji se nalazi u segmentu DNK između prajmera. Ova proba na svom 5' kraju ima kovalentno vezanu reportersku (R) boju, a na 3' kraju prigušivač (Q, od Quencher). Kada je proba slobodna ili vezana za DNK molekul, prigušivač blokira emisiju fluorescencije sa reporterske boje. U toku Q-PCR reakcije, kada se nakon denaturacije DNK za matricu vezuju prajmeri, dolazi i do vezivanja

TaqMan probe za specifičan region na DNK. Ključni korak nastupa u sledećoj fazi, u kojoj Taq polimeraza 5'-3' polimeraznom aktivnošću dodaje nukleotide. Kada Taq polimeraza dospe do hibridizovane probe, zahvaljujući svojoj 5'-3' egzonukleaznoj aktivnosti ona najpre uklanja 5' nukleotid sa reporterskom bojom, koja je sada slobodna i emituje fluorescenciju (slika 9). Zanimljivo je da je TaqMan metodologija dobila naziv po analogiji sa kompjuterskom igricom PacMan, starom tri decenije.



Slika 9. Šematski prikaz principa TaqMan metodologije

Polimorfizam koji potiče od razlike u samo jednom jedinom nukleotidu između dve alelne forme (PPN) može se dektovati primenom opisane metode. U tu svrhu se koriste 2 TaqMan probe koje se razlikuju u jednoj bazi od interesa i obeležene su različitim bojama (VIC i FAM, u korišćenim komercijalnim esejima), te emituju različitu fluorescenciju. Ukoliko aparat detektuje samo jednu od dve boje – u uzorku je prisutan jedan alel (homozigotna konstitucija), dok detekcija obe boje označava prisustvo oba alela (heterozigotna konstitucija).

Reakciona smeša za RT PCR je imala sledeći sastav:

- TaqMan RT-PCR Master Mix 2x.....7,50µl
- probe mix 20x.....0,75µl
- DNK (30ng/µl).....2,00µl
- reH2O.....do 15,00µl

Uslovi Q-PCR reakcije su bili:

65⁰/1 min
95⁰/10 min

40 ciklusa:
95⁰/30 sek.
60⁰/1 min

60⁰/10 min
65⁰/1 min

Dobijeni rezultati su obrađeni primenom programa 7500 Software (Applied Biosystems, USA).

- **Genotipizacija polimorfizama zdravih pripadnika kontrolne grupe**

Detekcija i analiza polimorfizama gena TNFA -308G>A (rs1800629), TNFA -238G/A, LTA 252 G/A, TLR2 -16934T/A (rs4696480), TLR 4 Asp299Gly (896A/G) i TLR4 Thr399Ile (1196C/T) zdravih pripadnika kontrolne grupe rađena je pomoću metoda lančane reakcije polimeraze sa digestijom produkata restrikcionim enzimima i analizom polimorfizma dužine restrikcionih fragmenata (engl. *Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism* - PCR-RFLP).

Podaci o polimorfizmima TLR2 597T/C i TLR2 1350T/C su ekstrahovani iz podataka dobijenih metodom sekvenciranja nove generacije (engl. *Next generation sequencing* – NGS) korišćenjem TruSight One Gene Panel (Illumina, San Diego, USA), kojim se u jednoj reakciji sekvenciraju egzoni 4800 gena.

Sekvence prajmera koje su korišćene za određivanje polimorfizama gena TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 kod pacijenata i zdravih pripadnika kontrolne grupe prikazane su u tabeli 10.

Tabela 10. Sekvence prajmera

Gen	Polimorfizam	Sekvence prajmera
TNFA	rs1800629	F 5'-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R 5'-ACACTCCCCATCCTCCCTGCT-3'
	rs361525	F 5'-ATC TGG AGG AAG CGG TAG TG-3' R 5'-AGA AGA CCC CCC TCG GAACC-3'
LTA	rs909253	F 5'-CCGTGCTTCGTGCTTTGGACTA-3' R 5'-AGAG-CTGGTGGGGACATGTCTG-3'
TLR2	rs3804099	NGS
	rs4696480	RT PCR
	rs3804100	NGS
TLR4	rs4986790	F 5' GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3' R 5'GATCAACCTTCTGAAAAGCATTCCCAC-3'
	rs4986791	F 5' GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTTGGGAGAA-3' R 5'ACCTGAAGACTGGAGAGTGAGTTAAATGCT-3'

RT PCR, real-time polymerase chain reaction; NGS, next - generation sequencing.

Genotipizacija je vršena od strane istraživača koji nisu znali klinički status pacijenata. Učestalost pojedinih alela u sklopu genskih polimorfizama vršila se metodom direktnog brojanja gena. Hardy-Weinberg ravnoteža (engl. *Hardy-Weinberg equilibrium* – HWE) određivana je za sve ispitivane polimorfizme za zdrave ispitanike, kao i za obolele.

3.8. Statistička analiza podataka

U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. U cilju deskriptivne analize podataka numerička obeležja posmatranja predstavljena su merama centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost), dok su se za kvalitativna obeležja posmatranja koristili apsolutni i relativni brojevi. Normalnost kontinuiranih numeričkih obeležja testirana je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Značajnost razlike kontinuiranih numeričkih obeležja posmatranja koja se ponašaju po tipu normalne raspodele testirana je pomoću Studentovog T-testa ili ANOVA testa u slučaju multiplih kategorija, dok su se obeležja koja odstupaju od normalne raspodele poredila pomoću Mann Whitney-U testa. Za poređenja razlika u učestalosti atributivnih obeležja posmatranja, kao što je učestalost pojedinih genotipova, korišćeni su Pirsonov χ^2 – test i Fišerov (exact) test.

Kappa statistika korišćena je za procenu slaganja američkih i evropskih definicija infekcija krvi. Moguće vrednosti Kappa koeficijenta se kreću od 0 – 1, pri čemu 0 ukazuje na to da nema saglasnosti, a vrednost 1 na savršenu saglasnost (183, 184). 95% interval poverenja za Kappa koeficijent je računat pomoću formule $k \pm 1,96 \times \text{standradna greška}$.

Pirsonov χ^2 test je korišćen za poređenje opserviranih i očekivanih frekvencija alela (Hardy-Weinberg ravnoteža). Karakteristike pacijenata su poređene u odnosu na utvrđeni genotip i u odnosu na alele. Vršene su korekcije po Yates-u (Yates χ^2 test) kada je očekivana frekvencija genotipova ili alela bila manja od 10. U slučaju praznih ćelija (0 slučajeva) korišćena je Haldane-Anscombe korekcija za računanje UO i 95% intervala poverenja.

Kaplan-Majerova kriva preživljavanja i Log-rank test korišćeni su za procenu uticaja infekcije krvi na vreme preživljavanja kod pacijenata sa sepsom.

U cilju utvrđivanja nezavisnih faktora rizika za nastanak sepse i IK urađeno je više univarijantnih logističkih regresionih analiza koje su uključivale sepsu ili IK kao zavisnu varijablu i epidemiološke i kliničke parametre, genske polimorfizme kao i moguće pridružene faktore (starost, pol, ISS, itd.) kao nezavisne varijable. Za selekciju varijabli i „građenje“ multivarijantnog modela korišćen je Hosmer-Lemeshow metod (185), po kome su varijable koje su pokazale statističku ($p < 0,25$ u univarijantnoj analizi) ili kliničku značajnost uključene u multivarijantnu logističku regresiju i primenjen je „*stepwise*“ metod. Unakrsni odnos šansi (UO) (engl. *Odds ratios* – OR) sa 95% intervalom poverenja računat je u logističkoj regresionoj analizi kao mera stepena povezanosti faktora rizika i nastanka sepse ili infekcije krvi.

Statistička obrada podataka rađena je pomoću SPSS 20.0 statističkog paketa (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

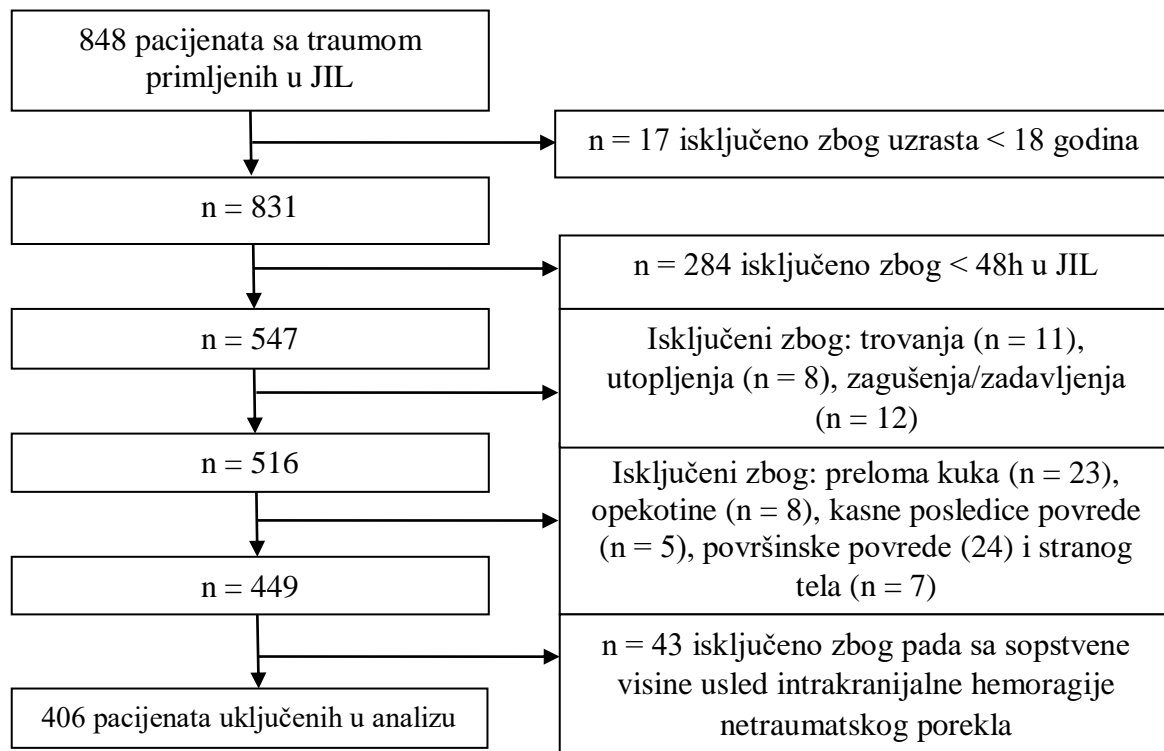
4. REZULTATI

4.1. KOHORTNA STUDIJA

4.1.1. Deskripcija populacije

Na grafikonu 3 šematski je prikazan proces selekcije pacijenata za ulazak u kohortnu studiju koja je imala za cilj procenu epidemioloških karkteristika IK i sepse, kao i procenu kliničkih faktora rizika za nastanak IK i sepse kod pacijenata sa traumom, lečenih u JIL.

U toku trajanja studije, 848 pacijenata je primljeno u JIL sa nekom od dijagnoza mehaničke povrede. Od toga je 17 pacijenata isključeno iz studije zbog uzrasta mlađeg od 18 godina, dok 284 pacijenta nije preživelo prvih 48h u JIL. Trideset i jedan pacijent je isključen iz studije zbog sledećih povreda: trovanje (n = 11), utopljenje (n = 8) i zagušenje/zadavljenje (n = 12). Osim toga, 67 pacijenata je isključeno iz studije zbog dijagnoza kao što su: prelom kuka (n = 23), opekotine (n = 8), kasne posledice povrede (n = 5), površinske povrede (n = 24) i prisustvo stranog tela (n = 7). Zbog izolovane povrede glave uzrokovane intrakranijalnom hemoragijom netraumatskog porekla, iz studije je isključeno 43 pacijenta. Nakon navedenih kriterijuma za isključenje iz studije, u konačnu analizu uključeno je 406 pacijenata.



Grafikon 3. Dijagram selekcije pacijenata za ulazak u kohortnu studiju

4.1.1.1. Demografske karakteristike pacijenata

Demografske karakteristike pacijenata prikazane su u tabeli 11. Prosečan uzrast studijske populacije bio je $48,1 \pm 19,9$ godina i većina pacijenata je bila muškog pola (76,8%). Odnos muškaraca i žena iznosio je 3:1. Skoro polovina pacijenata (40,6%) je imala bar jedan komorbiditet, od kojih je oboljenje srca bilo najčešće, zatim neurološko oboljenje i dijabetes. Hroničnu bolest pluća imalo je 7,3% pacijenata. Hronične infekcije (sindrom stečene imunodeficijencije, hronična infekcija virusom hepatitisa B i hronična infekcija virusom hepatitisa C) su bile prisutne kod 3,6% pacijenata dok je 3,6% pacijenata bilo imunokompromitovano. Prosečni skor komorbiditeta i polifarmacije (CPS skor), koji predstavlja zbir ukupnog broja komorbiditeta i broja lekova korišćenih u terapiji, iznosio je $3,9 \pm 2,6$.

Tabela 11. Karakteristike pacijenata

Karakteristika	n (%)
Uzrast	$48,1 \pm 19,9$
Muški pol	312 (76,8)
Komorbiditeti	165 (40,6)
Kardiovaskularno oboljenje	94 (57,0)
Hronična bolest pluća	12 (7,3)
Hronična bolest jetre	3 (1,8)
Hronična bolest bubrega	4 (2,4)
Dijabetes	16 (9,7)
Neurološko oboljenje	24 (14,5)
Hematološko oboljenje	8 (4,8)
Endokrinološko oboljenje	4 (2,4)
Hronična infekcija	6 (3,6)
Psihijatrijsko oboljenje	14 (8,5)
Alkoholizam	9 (5,5)
Karcinom	10 (6,1)
Imunokompromitovanost	6 (3,6)
Broj komorbiditeta	
1	111 (27,3)
2	32 (7,9)
≥ 3	22 (5,4)
Skor komorbiditeta i polifarmacije (CPS skor)	$3,9 \pm 2,6$

Vrednosti su srednja vrednost \pm SD ili broj (%).

4.1.1.2. Karakteristike pacijenata koje se odnose na kliničke parametre na prijemu

Karakteristike vezane za stanje pacijenata na prijemu prikazane su u tabeli 12. Najveći broj pacijenata je bio primljen na odeljenje JIL-a sa odeljenja reanimacije (71,4%), dok je iz operacione sale primljeno 28,6% pacijenata čije je stanje zahtevalo hitnu operaciju. Najčešće su bile hitna operacija abdomena (48,3%) a zatim neuro-hirurška operacija (24,1%). Srednja vrednost GKS iznosila je $12,2 \pm 3,9$ i najveći procenat pacijenata je prema ovom skoru imao blag do umeren poremećaj svesti ($GKS \geq 13 = 64,7\%$). Skoro trećina pacijenata je na prijemu imala koncentraciju laktata veću od 2 mmol/l, dok je srednja vrednost ovog markera tkivne hipoperfuzije bila $2,2 \pm 1,9$. Više od polovine pacijenata je bilo intubirano na prijemu, od čega je najveći broj njih intubirano na odeljenju reanimacije ili u operacionoj sali (67,8%). Što se tiče stanja kardiovaskularnog sistema, 16,5% pacijenata je bilo hipotenzivno na prijemu u JIL dok je hemoragijski šok imalo 5,9% pacijenata. Masivna transfuzija, koja podrazumeva primenu više od 10 jedinica eritrocita, bila je primenjena kod 3,7% pacijenata. Prosečna vrednost APACHE II skora bila je $10,6 \pm 6,9$ a SOFA skora 4 (3) što prema literaturi ukazuje na očekivani mortalitet manji od 10%.

Tabela 12. Kliničke karakteristike pacijenata

Karakteristika	n (%)
Prijem u JIL	
Iz reanimacije	290 (71,4)
Iz operacione sale	116 (28,6)
STA/DTA*	1,7 ± 0,3
Glazgov koma skor**	12,2 ± 3,9
≤ 8	87 (21,5)
9-12	56 (13,8)
≥ 13	262 (64,7)
Laktati, mmol/L*	2,2 ± 1,9
Laktati ≥ 2 mmol/L	160 (39,4)
Intubacija	236 (58,1)
Na mestu nesreće	12 (3,0)
Reanimacija/operaciona sala	160 (67,8)
JIL	14 (3,4)
Druga bolnica	50 (12,3)
Stanje na prijemu	
Koma	76 (18,7)
Hipotenzija	67 (16,5)
Hemoragijski šok	24 (5,9)
Masivna transfuzija eritrocita	15 (3,7)
Kardiopulmonalna reanimacija	9 (2,2)
Hitna operacija	116 (28,6)
Operacija abdomena	56 (48,3)
Splenektomija	27 (6,7)
Neuro-hirurška operacija	28 (24,1)
Operacija grudnog koša	3 (2,6)
Operacija karlice	6 (5,2)
Maksilofacijalna operacija	1 (0,9)
Ortopedska operacija	23 (19,8)
Ostalo	13 (11,2)
APACHE II skor*	10,6 ± 6,9
SOFA skor**	4 (3)

*Srednja vrednost ± SD.

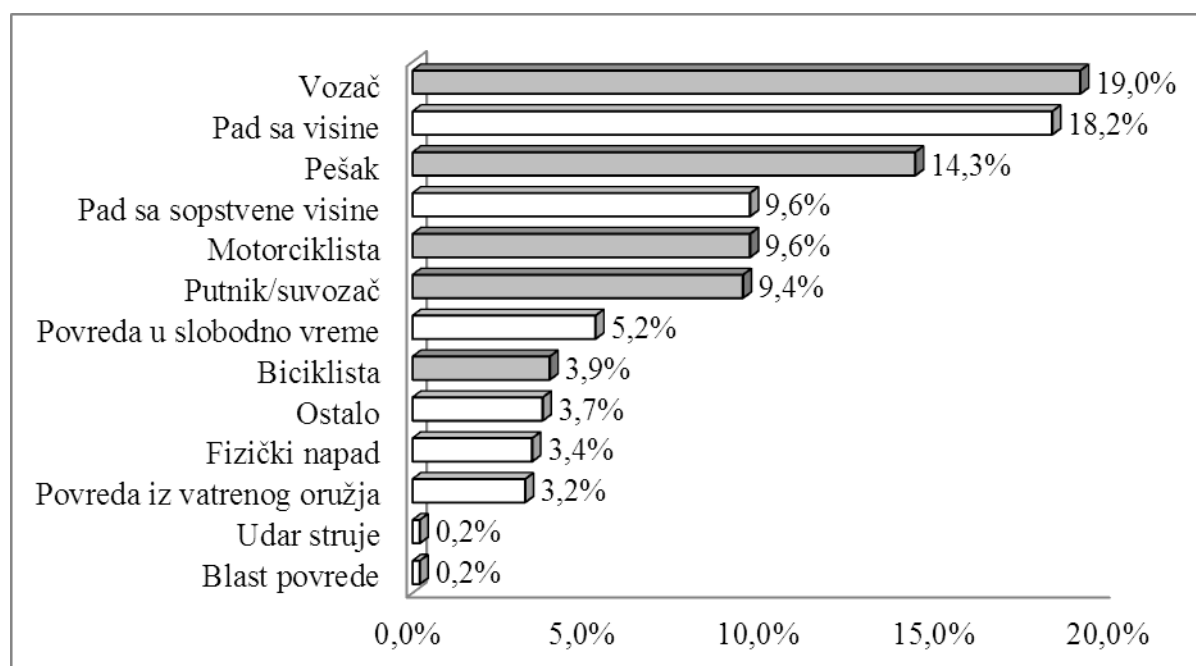
**Medijana (IQR).

STA/DTA, sistolni/dijastolni krvni pritisak.

4.1.2. Karakteristike povreda

4.1.2.1. Uzroci povreda

Najčešći uzroci povreda bile su saobraćajne nesreće (56,2%), u kojima su povređeni pacijenti najčešće bili uključeni kao vozači (19%) i pešaci (14,3%) (grafikon 4). Posle saobraćajnih nesreća najčešći uzrok traume bio je pad sa visine (18,2%), a zatim pad sa sopstvene visine (9,6%).



Grafikon 4. Uzroci povreda (sivo – saobraćajne nesreće)

4.1.2.2. Vrsta i distribucija povreda po sistemima organa

U tabeli 13 prikazane su karakteristike koje se odnose na distribuciju i šemu povređivanja. Velika većina pacijenata (95,3%) pretrpela je tupu povredu dok je kod samo 4,7% pacijenata konstatovana penetrantna povreda. Najveći broj pacijenata je imao ≥ 3 povređenih delova tela (64,5%), ali je politraumu (dva ili više sistema sa težinom povrede prema AIS ≥ 3) doživelo 170 pacijenata (41,9%). Bitan podatak je da je izolovanu povredu mozga imalo samo 7,1% pacijenata,

dok je najčešći obrazac povreda bio multipla povreda uz prisustvo povrede mozga (50,5%). Od svih delova tela, grudni koš je najčešće pretrpeo traumu (66,5%) a zatim glava i vrat (57,6%).

Tabela 13. Vrsta i distribucija povreda prema delovima tela

Karakteristika povrede	n (%)
Vrsta povrede	
Tupa	387 (95,3)
Penetrantna	19 (4,7)
Obrazac povreda	
Izolovana povreda glave	29 (7,1)
Povreda glave + ostale povrede	205 (50,5)
Povrede bez povrede glave	172 (42,4)
Broj povređenih delova tela	
1	43 (10,6)
2	101 (24,9)
≥ 3	262 (64,5)
Politrauma	170 (41,9)
Povrede po regionima	
Glava i vrat	234 (57,6)
Lice	128 (31,5)
Grudni koš	270 (66,5)
Abdomen	103 (25,4)
Ekstremiteti/karlica	212 (52,2)
Kičma	137 (33,7)
Spoljni omotač tela	133 (32,8)

4.1.2.3. Težina povreda

Težina povreda prema delovima tela prikazana je u tabeli 14. Uprkos tome što je abdomen bio poveđen kod najmanjeg broja pacijenata (25,4%), kod velike većine njih je ovaj deo tela bio teško povređen obzirom da je 74,8% pacijenata sa povredom abdomena imalo AIS skor ≥ 3 za ovaj deo tela. Slična proporcija pacijenata (76,5%) sa povredom glave i vrata je imalo tešku povredu. Najmanji broj pacijenata (36,3%) je imao AIS skor za kičmu ≥ 3 . Sveukupno, povrede kod pacijenata primljenih u JIL su bile teške, s obzirom na srednju vrenost ISS skora $19,9 \pm 8,5$ i najveći broj pacijenata (43,1%) zadobio je povrede sa ISS skorom 16-24, koje se karakterišu kao teške povrede. Životno-ugrožavajuće povrede imalo je skoro trećina (27,6%) pacijenata primljenih u JIL.

Tabela 14. Težina povreda prema delovima tela

Povreda	n (%)
AIS _{glava i vrat} ≥ 3	179 (76,5)
AIS _{lice} ≥ 3	42 (32,8)
AIS _{grudni koš} ≥ 3	120 (44,0)
AIS _{abdomen/karlični sadržaj} ≥ 3	77 (74,8)
AIS _{ekstremiteti/karlični pojas} ≥ 3	77 (36,3)
AIS _{kičma} ≥ 3	85 (62,0)
AIS _{spoljni omotač tela} ≥ 3	4 (1,0)
ISS skor*	19,9 ± 8,5
Kategorije trauma (ISS) skora	
Blaga (< 9)	25 (6,2)
Umereno teška (9 – 15)	94 (23,3)
Teška (16 – 24)	175 (43,1)
Ugrožavajuća (25 – 75)	112 (27,6)

*Srednja vrednost ± SD.

AIS skor (engl. *Abbreviated injury scale*)

ISS skor (engl. *Injury severity score*)

4.1.3. Ishodi lečenja pacijenata sa traumom

Ishodi lečenja pacijenata sa traumom prikazani su u tabeli 15. Smrtni ishod usled svih uzroka tokom lečenja u JIL imalo je 22% pacijenata, od kojih je 19,1% pacijenata umrlo do 28-og dana lečenja. Od preživelih pacijenata, većina (54,4%) je prebačena na odeljenje, dok je u regionalni medicinski centar otpušteno 23,6% pacijenata.

Infekciju povezanu sa zdravstvenom zaštitom, odnosno bolničku infekciju, dobilo je 27,3% pacijenata u toku lečenja. Kod 16% pacijenata je dijagnostikovana sepsa, od kojih je 52,3% njih imalo tešku sepsu. Insuficijenciju organa imalo je 127 pacijenata (31,3%), od kojih su najčešće bile insuficijencija respiratornog (21,7%) i kardiovaskularnog sistema (20,2%).

Tabela 15. Ishodi lečenja pacijenata sa traumom

Ishod	n (%)
Ishod	
Otpust	96 (23,6)
Prelazak na odeljenje	221 (54,4)
Smrtni ishod	89 (22,0)
Bolnička infekcija	111 (27,3%)
Sepsa	65 (16,0%)
Teška sepsa	34 (52,3)
Insuficijencija organa	127 (31,3)
Kardiovaskularni	82 (20,2)
Respiratorni	88 (21,7)
Hematopoezni	31 (7,6)
Hepatički	31 (7,6)
Renalni	25 (6,2)
CNS	22 (5,4)
MOD	75 (18,5)
Mortalitet	
Mortalitet u JIL	89 (21,9)
Mortalitet do 28-og dana	78 (19,1)
Uzrok smrti	
Trauma	45 (50,6)
Sepsa	33 (37,1)
Pneumonija	6 (6,7)
Ostalo	5 (5,6)
Dani u JIL*	9 (2-131)
Dani na odeljenju*	8 (0-106)
Dani u bolnici*	15 (3-174)

*Medijana (min-max).

4.1.4. Bolničke infekcije kao komplikacija lečenja pacijenata sa traumom

Učestalost BI kao jedne od vodećih komplikacija lečenja kritično obolelih i traumatizovanih pacijenata, procenjena je koristećenjem paralelno američkih (engl. *Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network* – CDC/NHSN) i evropskih (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC) kriterijuma za dijagnostikovanje BI.

4.1.4.1. Incidencija bolničkih infekcija kod pacijenata sa traumom

Od 406 pacijenata sa traumom, koji su hospitalizovani u JIL više od 48h, kod 111 (27,3%) je nastala bar jedna BI, dijagnostikovana bilo po američkim (CDC/NHSN) bilo po evropskim (ECDC) kriterijumima.

Prateći američke definicije dijagnostikovano je 117 BI, dok je po evropskim definicijama dijagnostikovano 151 BI i ova razlika u broju BI je bila statistički značajna ($X^2 = 6.438$, $p = 0,011$). Posledično, stopa incidencije je po CDC definicijama bila manja i iznosila 22,3/1000 pacijenata-dana dok je prema ECDC definicijama stopa incidencije iznosila 28,7/1000 pacijenata-dana praćenja.

Zastupljenost pojedinih lokalizacija BI prikazana je u tabeli 16, kao i kumulativna incidencija i stopa incidencije, prema oba seta definicija. Kao što je i očekivano, najčešće su bile pneumonija i infekcija krvi, a zatim infekcija mokraćnog sistema i infekcija operativnog mesta bez obzira na primenjene definicije.

Tabela 16. Zastupljenost pojedinih lokalizacija BI

Lokalizacija BI	CDC/NHSN		ECDC	
	Kumulativna incidencija*	Stopa incidencije [†]	Kumulativna incidencija*	Stopa incidencije [†]
Ukupno BI	117	22,3	151	28,7
Pneumonija	51 (43,6)	9,7	51 (33,8)	9,7
Klinički definisana	4 (7,8)	1,9	3 (5,9)	0,6
Mikrobiološki potvrđena	47 (92,2)	8,9	48 (94,1)	9,1
Pneumonija povezana sa intubacijom	35 (68,6)	14,8	45 (88,2)	19,1
Infekcije krvi	38 (32,5)	7,2	55 (36,4)	10,5
Primarne IK	38 (100,0)	7,2	38 (69,1)	7,2
Sekundarne IK	/	/	17 (30,9)	3,2
IK udružene sa vaskularnim kateterom	31 (81,6)	7,3	10 (18,2)	2,3
Infekcije mokraćnog sistema	18 (15,4)	3,4	35 (23,2)	6,6
IMS udružene sa urinarnim kateterom	15 (83,3)	3,1	33 (94,3)	6,8
Infekcije operativnog mesta	8 (6,8)	1,5	8 (5,3)	1,5
Površinska infekcija OM	7 (87,5)	1,3	7 (87,5)	1,3
Duboka infekcija OM	1 (12,5)	0,2	1 (12,5)	0,2
Infekcija organa/prostora OM	/	/	/	/
Intraabdominalna infekcija	1 (0,8)	8,5	1 (0,7)	8,5
Infekcija CNS-a	1 (0,8)	8,5	1 (0,7)	8,5

*n (%)

[†]na 1000 pacijenata-dana praćenja.

4.1.4.2. Saglasnost američkih (CDC/NHSN) i evropskih (ECDC) kriterijuma za dijagnozu infekcija krvi

Poređenje definicija za IK i saglasnost ovih definicija prema kapa koeficijentu prikazano je u tabeli 17. Prema oba kriterijuma, IK se dijagnostikuje kada se patogeni mikroorganizam izoluje iz jedne hemokulture ili pacijent ima temperaturu > 38°C, drhtavicu ili hipotenziju i dve pozitivne hemokulture sa mikroorganizmima koji pripadaju uobičajenoj flori kože, izolovanih iz dva odvojena uzorka krvi u toku 48h. Razlika je, međutim, u klasifikaciji IK u odnosu na izvor infekcije. Naime, prema CDC-jevim definicijama, laboratorijski potvrđena IK obuhvata samo primarne IK, odnosno IK kod kojih kultivisani mikroorganizam nije povezan sa infekcijom druge lokalizacije, i one se dele na primarne IK povezane sa centralnim vaskularnim kateterom (engl. *Central Line Associated Bloodstream Infections* – CLABSI) i primarne IK koje nisu povezane sa centralnim vaskularnim kateterom (engl. non – CLABSI). IK, koje su rezultat diseminacije

uzročnika sa druge lokalizacije, se prema ECDC-jevim definicijama definišu i prijavljuju kao sekundarne IK. Primarne IK, prema definicijama ECDC-ja, obuhvataju IK „nepoznatog izvora“, kada nije pronađen nijedan drugi izvor infekcije i IK „povezane sa vaskularnim kateterom“ (I-VK) ukoliko je isti mikroorganizam izolovan sa katetera kao i iz hemokulture ili ukoliko se jave klinički znaci poboljšanja u periodu od 48h od uklanjanja intravaskularnog katetera. Može se reći da je razlika u tome što se sekundarne IK ne prijavljuju prema CDC-jevim definicijama, a prijavljuju se prema ECDC-jevim kriterijumima.

Razlika u definicijama se uočava i kada su u pitanju IK povezane sa vaskularnim kateterom. Prema CDC-jevim definicijama, IK povezane sa vaskularnim kateterom se dijagnostikuju ako je centralna linija ili umbilikalni kateter prisutan > 2 kalendarska dana na dan nastanka IK, dok prema ECDC/NHSN definicijama postoji čitava kategorija ovakvih infekcija koja obuhvata sledeće entitete: lokalna infekcija udružena sa centralnim (I1-CVK) ili perifernim venskim kateterom (I1-PVK), sistemska infekcija udružena sa centralnim (I2-CVK) ili perifernim venskim kateterom (I2-PVK) i mikrobiološki potvrđena IK udružena sa centralnim (I3-CVK) ili perifernim venskim kateterom (I3-PVK). U praktičnom smislu, CDC-jeve CLABSI odgovaraju poslednjoj navedenoj kategoriji IK, odnosno I3-CVK, sa bitnom razlikom da je prema ECDC-ju neophodna mikrobiološka potvrda povezanosti vaskularnog katetera i IK u vidu istovetnosti mikroorganizma izolovanog iz krvi i onog izolovanog iz CVK/PVK, utvrđenom nekom od kvantitativnih ili semi-kvantitativnih mikrobioloških metoda.

Pedeset i pet slučajeva IK je dijagnostikovano koristeći oba kriterijuma, 38 prema CDC ($I = 7,23/1000$ pacijenata-dana praćenja) i 55 prema ECDC definicijama ($I = 10,5/1000$ pacijenata-dana praćenja). Kada se posmatraju sve IK, slaganje među definicijama je bilo odlično prema Kappa koeficijentu ($k = 0,79$), kao posledica 17 neslagajućih slučajeva. Svih 17 slučajeva IK (30,9% svih IK) su bile sekundarne IK, i kada je analiza ograničena samo na primarne IK, slaganje je bio savršeno ($k = 1,00$). Međutim, kada su infekcije povezane sa CVK/PVK uvrštene u infekcije povezane sa vaskularnim kateterom (kao što je preporučeno prema poslednjem ECDC protokolu) [$n=11$ (20% svih IK)], saglasnost definicija je bila umerena ($k = 0,60$).

Prilikom poređenja IK udruženih sa VK, 31 od 38 primarnih IK su bile povezane sa VK prema definicijama CDC-ja jer je CVK bio prisutan duže od 48h pre nastanka simptome ($81,6\%$; $I = 7,3/1000$ CVK-dana), dok je 10 IK od 38 bilo potvrđeno kao infekcije vaskularnog katetera

prema ECDC kriterijumima (26,3%; I = 2,3/1000 CVK-dana). Međutim, samo 8 slučajeva IK je dostiglo kriterijume obe vrste definicija, ostavljajući 23 slučaja koji se ne slažu, od kojih su 2 bile lokalne i generalizovane IK udružene sa CVK (I1-CVK i I2-CVK) bez pozitivne hemokulture i prema tome nisu bile CLABSI po CDC definicijama. Zbog malog broja IK udruženih sa VK i velikim razlikama između definicija, ne postoji slaganje definicija veće od slučajnog ($k = -0,01$). Slaba povezanost uočena je kada su poređene CLABSI sa mikrobiološki potvrđenim IK udruženim sa VK (I3-CVK/I3-PVK) ($k = 0,11$).

Tabela 17. Slaganje američkih (CDC/NHSN) i evropskih (ECDC) definicija bolničkih infekcija krvi prema Kappa koeficijentu

Vrsta BI	Kriterijum		Slaganje (broj slučajeva IK)				Kappa koeficijent (95%IP)
	CDC/NHSN	ECDC	Ili CDC/NHSN ili ECDC	Obe definicije	CDC/NHSN ali ne ECDC	ECDC ali ne CDC/NHSN	
Ukupno	Kultivisani mikroorganizam nije povezan sa infekcijom druge lokalizacije	Izvor IK: -vaskularni kater -sekundarni izvori -nepoznat izvor	55	38	0	17	0,79 (0,70-0,89)
Primarna IK	Kultivisani mikroorganizam nije povezan sa infekcijom druge lokalizacije	Izvor infekcije: vaskularni kateter ili nepoznat izvor	38	38	0	0	1,00
	Kultivisani mikroorganizam nije povezan sa infekcijom druge lokalizacije	Izvor IK nepoznat	38	28	10*	0	0,60 (0,41-0,80)
Infekcija krvi povezana sa centralnim vaskularnim kateterom/Infekcija udružena sa vaskularnim kateterom	Centralna linija (CL) ili umbilikalni kateter (UC) prisutan >2 kalendarska dana na dan nastanka IK	Klinička ili mikrobiološka potvrda povezanosti centralnog (CVK) ili perifernog (PVK) vaskularnog katetera	33	8	23 [¶]	2 [‡]	-0,13 [-0,20-(-0,18)]
CLABSI/IK3-CVK ili IK3-PVK	Centralna linija (CL) ili umbilikalni kateter (UC) prisutan >2 kalendarska dana na dan nastanka IK	Mikrobiološki potvrđena IK povezana sa CVK ili PVK	31	8	23	0	0,11 (0,0-0,22)

*Sve IK udružene sa vaskularnim kateterom (I1-CVK/I1-PVK, I2-CVK/I2-PVK i I3-CVK/I3-PVK).

[¶]CLABSI ali ne IK jer nema kliničke ili mikrobiološke potvrde o povezanosti IK sa vaskularnim kateterom.

[‡]Klinička potvrda udruženosti infekcije CVK/PVK sa IK (I1-CVK/I1-PVK - lokalna IK udružena sa CVK/PVK i I2-CVK/I2-PVK–sistemska IK udružena sa CVC/PVK) ali ne CLABSI.

4.1.5. Epidemiološke karakteristike infekcija krvi kod pacijenata sa traumom

4.1.5.1. Incidencija infekcija krvi

Od ukupno 406 pacijenata sa traumom, 57 je u toku lečenja u JIL imalo bar jednu epizodu infekcije krvi (kumulativna incidencija 14%). Ukupno 62 epizode IK su dijagnostikovane kod 57 pacijenata u toku 5258 dana lečenja što predstavlja stopu incidencije od 11,8/1000 pacijenata-dana lečenja. Prosečno vreme od prijema u JIL do nastanka IK bilo je $13 \pm 11,2$ dana, krećući se u rasponu od 2 do 75 dana [medijana (IQR): 10 (11)]. Stopa utilizacije CVK bila je 82/100 pacijenata-dana lečenja.

Od 62 epizode IK, 13 (21%) su bile infekcije krvi povezane sa vaskularnim kateterom (I = 3,0/1000 CVK-dana). Za 30 epizoda IK (48,4%) primarni izvor infekcije nije utvrđen i zajedno sa I-VK one čine primarne IK (69,4%; I = 10,0/1000 CVK-dana). Kod 19 epizoda IK (30,6%) primarni izvor infekcije je utvrđen i one su predstavljale sekundarne IK. Izvori infekcije 19 sekundarnih IK bili su: 13 (68,4%) respiratorni trakt, 3 (15,8%) infekcije operativnog mesta i 3 (15,8%) infekcije mokraćnog sistema.

4.1.5.2. Uzročnici IK kod pacijenata sa traumom

Ukupno je identifikovano 69 patogenih mikroorganizama, izolovanih iz krvi tokom 62 epizode IK, od kojih je 6 bilo polimikrobno (5 izolata sa 2 vrste bakterija i jedan izolat sa tri vrste bakterija). Distribucija i učestalost pojedinih uzročnika IK prikazani su u tabeli 18. Najčešći uzročnici IK bile su Gram-negativne bakterije – *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. i *Klebsiella* spp., koji su zajedno činili 71% svih pozitivnih zasejanih izolata. Za sva tri tipa IK (primarne IK povezane sa vaskularnim kateterom, primarne IK nepoznatog izvora i sekundarne IK), najčešći uzročnik bio je *Acinetobacter* spp. Gram-pozitivne bakterije – *S. aureus*, koagulaza negativni stafilokok – KNS i *Enterococci* činili su 20,8% svih pozitivnih uzoraka krvi (8,7%, 8,7% i 4,3%, redom).

Tabela 18. Distribucija uzročnika infekcija krvi u odnosu na poreklo infekcije

Uzročnik	Primarna IK-povezana sa vaskularnim kateterom	Primarna IK-nepoznat izvor	Sekundarna IK	Ukupno
<i>S. aureus</i>	2 (15,4)	2 (6,1)	2 (8,7)	6 (8,7)
<i>Enterococci</i>	0 (0,0)	5 (15,1)	1 (4,3)	6 (8,7)
<i>Klebsiella spp.</i>	0 (0,0)	4 (12,1)	3 (13,0)	7 (10,1)
<i>Klebsiella pn.</i>	1 (7,7)	4 (12,1)	5 (21,7)	10 (14,5)
<i>E. coli</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Proteus spp.</i>	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<i>Serratia spp.</i>	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
<i>Providentia spp.</i>	0 (0,0)	2 (6,1)	1 (4,3)	3 (4,3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	5 (38,5)	9 (27,3)	10 (43,5)	24 (34,8)
<i>Pseudomonas spp.</i>	4 (30,8)	3 (9,1)	1 (4,3)	8 (11,6)
KNS	1 (7,7)	2 (6,1)	0 (0,0)	3 (4,3)
Ukupno	13 (100)	33 (100)	23 (100)	69 (100)

Vrednosti su broj (%).

4.1.5.3. Antimikrobna rezistencija uzročnika infekcija krvi

Markeri antimikrobne rezistencije patogenih uzročnika IK prikazani su u tabeli 19. Kada su u pitanju Gram-pozitivni uzročnici IK, svi izolati *S. aureus*-a i KNS su bili rezistentni na meticilin, dok je 66% izolata soja *Enterococci* bilo rezistentno na vankomicin.

Posmatrajući rezistenciju Gram-negativnih bakterija na antibiotike – markere antimikrobne rezistencije, svi izolati *Klebsiella spp.*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, i *Providentia spp.* su bili rezistentni na cefalosporine treće generacije. Pored toga, većina izolata *Klebsiella spp.* (85,7%), *K. pneumoniae* (70%) i *Providentia spp.* (66,7%) je bilo rezistentno i na karbapeneme, dok ni jedan izolat *Proteus spp.* i *Serratia spp.* nije bio karbapenem-rezistentan.

Gram-negativni štapići, *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* su u velikom broju bili rezistentni na karbapeneme, jer je čak 87,5% i 95,8% njihovih izolata, redom, bilo rezistentno na ovu klasu antibiotika. Od 24 izolata *Acinetobacter spp.*, 4 (16,7%) su bila rezistentna i na kolistin.

Tabela 19. Markeri antimikrobne rezistencije uzročnika infekcija krvi

Mikroorganizam	Marker antimikrobne rezistencije	n	n (%) R*
Gram pozitivne koke			
<i>S. aureus</i>	MRSA	6	6 (100)
KNS	MR-KNS	3	3 (100)
<i>Enterococci</i>	VRE	6	4 (66,7)
Enterobacteriaceae			
<i>Klebsiella</i> spp.	3GC-NS	7	7 (100)
	CAR-NS	7	6 (85,7)
<i>Klebsiella pn.</i>	3GC-NS	10	10 (100)
	CAR-NS	10	7 (70)
<i>Proteus</i> spp.	3GC-NS	1	1 (100)
	CAR-NS	1	0 (0,0)
<i>Serratia</i> spp.	3GC-NS	1	1 (100)
	CAR-NS	1	0 (0,0)
<i>Providentia</i> spp.	3GC-NS	3	3 (100)
	CAR-NS	3	2 (66,7)
Ostale gram-negativne bakterije			
<i>P. aeruginosa</i>	CAR-NS	8	7 (87,5)
<i>A. baumannii</i>	CAR-NS	24	23 (95,8)

*Broj i procenat rezistentnih sojeva.

MRSA = meticilin-rezistentni *S. aureus*, MR-KNS = meticilin-rezistentni koagulaza-negativni stafilokok, VRE = vankomicin-rezistentni enterokok, VAN = vankomicin, 3GC = cefalosporini treće generacije, CAR = karbapenemi.

4.1.5.4. Ishodi lečenja pacijenata u odnosu na IK

Ishodi lečenja pacijenata sa traumom koji su u toku lečenja u JIL dobili IK i onih koji nisu prikazani su u tabeli 20. Sepsu je dobilo 66,7% pacijenata sa IK i 7,7% pacijenata bez IK, što predstavlja visoko statistički značajnu razliku ($P < 0,001$). Pored toga, insuficijencija svih organa osim hematološkog sistema i CNS-a, kao i multiorganska disfunkcija bili su značajno viši u grupi pacijenata sa IK. Pacijenti koji su dobili IK u toku lečenja u JIL-u imali su skoro 3 puta duži boravak u JIL-u nego pacijenti koji nisu dobili IK (medijana: 21 dan vs. 8 dana, $P < 0,001$). Ukupni mortalitet pacijenata sa traumom bio je 21,9% i bio je dva i po puta viši u grupi pacijenata sa IK nego kod pacijenata bez IK (45,6% vs. 18,1%, $P < 0,001$).

Tabela 20. Ishodi lečenja pacijenata sa IK i pacijenata bez IK

Ishod	Ukupno (n = 406)	IK (n = 57)	Bez IK (n = 349)	P
Ishod lečenja				
Otpust	96 (23,6)	12 (21,1)	84 (24,1)	< 0,001
Transfer na odeljenje	221 (54,4)	19 (33,3)	202 (57,9)	
Smrt	89 (21,9)	26 (45,6)	63 (18,1)	
Sepsa	65 (16,0)	38 (66,7)	27 (7,7)	< 0,001
Insuficijencija organa	127 (31,3)	34 (59,6)	93 (26,6)	< 0,001
Kardiovaskularni	82 (20,2)	23 (40,4)	59 (16,9)	< 0,001
Respiratorni	88 (21,7)	25 (43,9)	63 (18,1)	< 0,001
Hematološki	31 (7,6)	4 (7,0)	27 (7,7)	1,000
Hepatički	31 (7,6)	16 (28,1)	15 (4,3)	< 0,001
Renalni	25 (6,2)	9 (15,8)	16 (4,6)	0,004
CNS	22 (5,4)	1 (0,8)	21 (6,0)	0,339
MOD	75 (18,5)	21 (36,8)	54 (15,5)	< 0,001
Broj dana u JIL*	9 (2-131)	21 (5-131)	8 (2-77)	< 0,001
Mortalitet u JIL	89 (21,9)	26 (45,6)	63 (18,1)	< 0,001

*Medijana (min-maks).

4.1.5.5. Karakteristike pacijenata u odnosu na prisustvo IK

Demografske karakteristike pacijenata sa IK i pacijenata bez IK upoređene su u tabeli 21. Iako su pacijenti sa infekcijom krvi bili stariji i imali u većem broju oboljenje srca, hronično oboljenje pluća i dijabetes, i u manjem broju su bili imunokompromitovani i sa karcinomom, nije bilo bilo statistički značajne razlike u ovim karakteristikama između ove dve grupe pacijenata.

Tabela 21. Karakteristike pacijenata sa i bez IK

	IK (n=57)	Bez IK (n=349)	P
Uzrast	52 (37)	48 (34)	0,525
Muški pol	44 (77,2)	268 (76,8)	0,947
Broj pacijenata sa komorbiditetom	23 (40,4)	142 (40,7)	1,000
Broj komorbiditeta			
0	34 (59,6)	207 (59,3)	0,883
1	17 (29,8)	94 (26,9)	
2	4 (7,0)	28 (8,0)	
≥ 3	2 (3,5)	20 (5,7)	
Ukupno	31 (100)	210 (100)	
Komorbiditeti			
Kardiološko oboljenje	17 (54,8)	77 (36,7)	0,235
Hronično oboljenje pluća	2 (6,5)	10 (4,8)	0,679
Hronično oboljenje jetre	0 (0,0)	3 (1,4)	1,000
Hronična bolest bubrega	1 (3,2)	3 (1,4)	0,455
Dijabetes	3 (9,7)	13 (6,2)	0,480
Imunokompromitovanost	0 (0,0)	6 (2,8)	1,000
Karcinom	0 (0,0)	10 (4,8)	0,369
Ostalo	8 (25,8)	88 (41,9)	
Skor komorbiditeta i polifarmacije (CPS skor)	1,8 \pm 2,6	1,6 \pm 3,0	0,519

Vrednosti su broj (%).

Rezultati poređenja kliničkih karakteristika pacijenata sa i bez IK prikazani su u tabeli 22. Pacijenti koji su dobili IK su u značajno većem broju primljeni u JIL iz operacione sale i imali su značajno niži GKS ($p = 0,001$) i više vrednosti laktata na prijemu ($p < 0,001$). Ovi pacijenti su u većem broju bili intubirani na prijemu, ali između njih i pacijenata bez IK nije bilo značajne razlike u pogledu mesta gde je urađena intubacija.

Hipotenzija, hemoragijski šok, potreba za transfuzijom eritrocita, kardio-pulmonalnom reanimacijom i hitnom operacijom na prijemu, bili su značajno više zastupljeni u grupi pacijenata sa IK u poređenju sa pacijentima bez IK. Shodno tome, pacijenti koji su dobili IK bili su u značajno težem stanju na prijemu što se može videti po značajno višim vrednostima APACHE II i SOFA skora kod ovih pacijenata.

Tabela 22. Kliničke karakteristike pacijenata sa i bez IK

Karaktristika	IK (n=57)	Bez IK (n=349)	P
Prijem u JIL iz			
Reanimacije	34 (59,6)	256 (73,4)	0,034
Operacione sale	23 (40,4)	93 (26,6)	
GKS	12 (6)	14 (5)	0,001
≤ 8	15 (26,3)	72 (20,7)	0,033
9 – 12	914 (24,6)	47 (13,5)	
≥ 13	28 (49,1)	229 (65,8)	
Laktati, mmol/L	2,3 (3,1)	1,4 (1,7)	< 0,001
Laktati ≥ 2 mmol/L	36 (64,3)	124 (35,6)	< 0,001
Intubacija	45 (78,9)	191 (54,7)	< 0,001
Na mestu nesreće	0 (0,0)	12 (6,3)	0,095
Reanimacija/operaciona sala	37 (82,2)	123 (64,4)	
JIL	2 (4,4)	12 (6,3)	
Druga bolnica	6 (13,3)	44 (23,0)	
Stanje na prijemu			
Koma	14 (24,6)	62 (17,8)	0,223
Hipotenzija	17 (29,8)	50 (14,3)	0,003
Hemoragijski šok	9 (15,8)	15 (4,3)	0,003
Masivna transfuzija eritrocita	6 (10,5)	9 (2,6)	0,011
Kardiopulmonalna reanimacija	4 (7,0)	5 (1,4)	0,026
Hitna operacija	23 (40,4)	93 (26,6)	0,034
Abdominalna	14 (24,6)	42 (12,0)	0,011
Splenektomija	7 (12,3)	20 (5,7)	0,066
Neurohirurška	1 (1,8)	27 (7,7)	0,154
Operacija toraksa	0 (0,0)	3 (0,9)	1,000
Operacija karlice	2 (3,5)	4 (1,1)	0,200
Maksilofacijalna operacija	1 (1,8)	0 (0,0)	0,140
Ortopedska operacija	4 (7,0)	19 (5,4)	0,547
Ostalo	3 (5,3)	10 (2,9)	0,340
APACHE II skor*	12 (9)	8 (9)	< 0,001
SOFA skor*	6 (4)	3 (3)	< 0,001

Vrednosti su n (%) ako nije naglašeno drugačije.

*Medijana (interkvartilni opseg).

Rezultati poređenja distribucije i učestalosti povreda po sistemima organa kod pacijenata sa IK i onih bez IK prikazani su u tabeli 23. Uočena je značajna razlika u uzroku povreda, broju povređenih delova tela i težini povreda između ove dve grupe pacijenata. Naime, kod pacijenata sa IK bila je više zastupljena ustrelna rana kao uzrok povrede (7,0% vs. 2,6%, $p = 0,013$) i u većem broju su imali 3 ili više povređenih sistema organa (87,7% vs. 60,7%, $p < 0,001$), kao i politraumu (59,6% vs. 39,0%, $p = 0,003$). Osim toga, kod pacijenata sa IK češće je bio povređen abdomen nego kod pacijenata bez IK (47,4% vs. 21,8%, $p < 0,001$).

Tabela 23. Distribucija povreda kod pacijenata sa i bez IK

Karakteristika	IK (n = 65)	Bez IK (n = 341)	P
Vrsta povrede			
Tupa	53 (93,0)	334 (95,7)	0,322
Penetrantna	4 (7,0)	15 (4,3)	
Uzrok povrede			
Saobraćajna nesreća	41 (71,9)	187 (53,6)	0,013
Pad sa visine	6 (10,5)	68 (19,5)	
Pad sa sopstvene visine	1 (1,8)	38 (10,9)	
Povreda u slobodno vreme	2 (3,5)	19 (5,4)	
Ustrelna rana	4 (7,0)	9 (2,6)	
Fizički napad	3 (5,3)	11 (3,2)	
Ostalo	0 (0,0)	17 (4,9)	
Obrazac povreda			
Izolovana povreda mozga	1 (1,8)	28 (8,0)	0,231
Izolovana povreda mozga + ostale povrede	31 (54,4)	174 (49,9)	
Politrauma bez povrede mozga	25 (43,9)	147 (42,1)	
Broj povređenih delova tela			
1	1 (1,8)	42 (12,0)	< 0,001
2	6 (10,5)	95 (27,2)	
≥ 3	50 (87,7)	212 (60,7)	
Politrauma	34 (59,6)	136 (39,0)	0,003
Distribucija povreda			
Glava i vrat	32 (56,1)	202 (57,9)	0,805
Lice	19 (33,3)	109 (31,2)	0,752
Grudni koš	41 (71,9)	229 (65,6)	0,349
Abdomen	27 (47,4)	76 (21,8)	< 0,001
Ekstremiteti/karlica	36 (63,2)	176 (50,4)	0,074
Kičma	20 (35,1)	117 (33,5)	0,817
Spoljašnji omotač tela	25 (43,9)	18 (30,9)	0,054

Vrednosti su n (%).

Rezultati poređenja težine povreda kod pacijenata koji su dobili IK u toku lečenja u JIL i onih bez IK prikazani su u tabeli 24. Pacijenti sa IK su imali značajno teže povrede lica, abdomena i spoljašnjeg omotača tela. Kada se posmatra ukupni stepen težine povreda, ukupna težina povreda prema ISS je bila značajno veća kod pacijenata sa IK ($24,1 \pm 8,3$ vs. $19,3 \pm 8,4$, $p < 0,001$), jer je duplo više pacijenata sa IK imalo kritično teške povrede (45,6% vs. 24,6%, $p = 0,002$).

Tabela 24. Težina povreda kod pacijenata sa i bez IK

Težina povrede	Ukupno (n = 406)	IK (n = 65)	Bez IK (n = 341)	P
AIS _{glava} ≥ 3	179 (44,1)	23 (40,4)	156 (44,7)	0,540
AIS _{lice} ≥ 3	41 (10,3)	11 (19,3)	31 (8,9)	0,017
AIS _{grudni koš} ≥ 3	120 (29,6)	21 (36,8)	99 (28,4)	0,194
AIS _{abdomen} ≥ 3	77 (19,0)	23 (40,4)	54 (15,5)	< 0,001
AIS _{ekstremiteti/karlica} ≥ 3	77 (19,0)	11 (19,3)	66 (18,9)	0,945
AIS _{kičma} ≥ 3	85 (20,9)	11 (19,3)	74 (21,2)	0,743
AIS _{spoljašnji omotač} ≥ 3	4 (1,0)	2 (3,5)	2 (0,6)	0,037
ISS*	$19,9 \pm 8,5$	$24,1 \pm 8,3$	$19,3 \pm 8,4$	< 0,001
Blaga (<9)	25 (6,2)	0 (0,0)	25 (7,2)	0,002
Umerena (9-15)	94 (23,2)	7 (12,3)	87 (24,9)	
Teška (16-24)	175 (43,1)	24 (42,1)	151 (43,3)	
Ugrožavajuća (25-75)	112 (27,6)	26 (45,6)	86 (24,6)	

Vrednosti su n (%) ili srednja vrednost \pm SD.

Stepen izloženosti invazivnim dijagnostičkim procedurama u toku lečenja u JIL kod pacijenata sa IK i onih bez IK, sumiran je u tabeli 25. Broj dana sa CVK i dana provedenih na MV, izraženih kao medijana, bio je značajno veći kod pacijenata sa IK u poređenju sa pacijentima bez IK. Naime, pacijenti sa IK su skoro 3 puta duže bili izloženi CVK (16 (24) vs. 6 (8), $p < 0,001$) i skoro 7 puta duže izloženi MV [13 (14) vs. 2 (5), $p < 0,001$].

Tabela 25. Izloženost invazivnim procedurama

	IK (n=57)	Bez IK (n=349)	P
Dani sa CVK	16 (24)	6 (8)	< 0,001
Dani sa CVK > 2dana	65 (100)	261 (76,5)	< 0,001
Dani sa CVK > 7 dana	50 (87,7)	147 (42,1)	< 0,001
Dani na MV	13 (14)	2 (5)	< 0,001
Dani na MV > 7 dana	35 (61,4)	61 (17,5)	< 0,001

Vrednosti su medijana (interkvartilni opseg) ili broj (%).

4.1.5.6. Faktori rizika za nastanak infekcija krvi

Sve varijable od značaja za nastanak IK su prvo ubačene u univarijantnu logističku regresionu analizu i one koje su bile značajne na nivou značajnosti < 0,1 (tabela 26) ubačene su zatim u multivarijantnu logističku regresionu analizu.

Tabela 26. Univarijantna logistička regresiona analiza prediktora IK

Varijabla	UO	95% CI	P
Prijem iz operacione sale	1,86	1,04-3,33	0,036
Laktati \geq 2 mmol/L	3,11	1,74-5,56	< 0,001
Hitna operacija	1,86	1,04-3,33	0,036
Intubacija	3,10	1,59-6,07	0,001
Hipotenzija	2,54	1,33-4,83	0,004
Hemoragijski šok	4,17	1,73-10,07	0,001
Masivna transfuzija eritrocita	4,44	1,52-13,01	0,006
Kardiopulmonalna reanimacija	5,19	1,35-19,95	0,016
Abdominalna operacija	2,38	1,20-4,72	0,013
Splenektomija	2,30	0,93-5,72	0,073
APACHE II skor	1,07	1,03-1,11	< 0,001
SOFA skor	1,32	1,18-1,46	< 0,001
Broj povreda \geq 3	9,91	1,33-73,70	0,025
Povreda abdomena	3,23	1,81-5,77	< 0,001
AIS _{lice} \geq 3	2,45	1,15-5,22	0,020
AIS _{abdomen} \geq 3	3,69	2,02-6,76	< 0,001
AIS _{spoljašnji omotač} \geq 3	6,31	0,87-45,72	0,068
ISS	1,06	1,03-1,10	< 0,001
CVK u JIL > 7 dana	9,82	4,33-22,26	< 0,001
Dani na MV > 7	7,51	4,12-13,69	< 0,001

Rezultati multivarijantne logističke regresione analize prikazani su u tabeli 27. Od 20 varijabli koje su bile značajne u univarijantnoj logističkoj regresiji, laktati na prijemu ≥ 2 mmol/L, SOFA skor na prijemu, broj dana sa CVK > 7 i broj dana na mehaničkoj ventilaciji > 7 su se izdvojili kao nezavisni prediktori IK u multivarijanom modelu. Procena slaganja modela sa podacima pokazala je dobro slaganje jer “*goodness of fit*” prema Hosmer-Lemeshow testu nije bio statistički značajan, a diskriminativna moć modela prihvatljiva (AUC = 0,839, $p < 0,001$).

Table 27. Multivarijantna logistička regresiona analiza nezavisnih prediktora IK

Varijabla	UO (95%IP)	P
Laktat ≥ 2 mmol/L	2,14 (1,12 - 4,10)	0,022
SOFA skor na prijemu	1,21 (1,07 - 1,36)	0,002
Dani sa CVK u JIL > 7	4,90 (1,97 - 12,20)	0,001
Dani na MV > 7	2,58 (1,29 - 5,19)	0,008
HL-GOF	$\chi^2 = 3,736$; df = 8	0,880
AUC	0,839	$< 0,001$

SOFA score, Sequential organ failure assessment score; CVC, centralni venski kateter, HL-GOF, Hosmer and Lemeshow goodness of fit; AUC, area under the receiver-operator characteristic curve.

4.1.6. Epidemiološke karakteristike sepse kod pacijenata sa traumom

4.1.6.1. Incidencija sepse

Od 406 pacijenata sa traumom lečenih u nekoj od trauma/hirurških JIL, kod 65 pacijenata je u toku lečenja dijagnostikovana sepsa, što predstavlja kumulativnu incidenciju od 16%. Stopa incidencije iznosila je 15,7/1000 pacijenata-dana praćenja (65/4152 dana do sepse). Prosečno vreme do nastanka sepse bilo je $11,6 \pm 10,8$ dana (min-max = 2-49 dana).

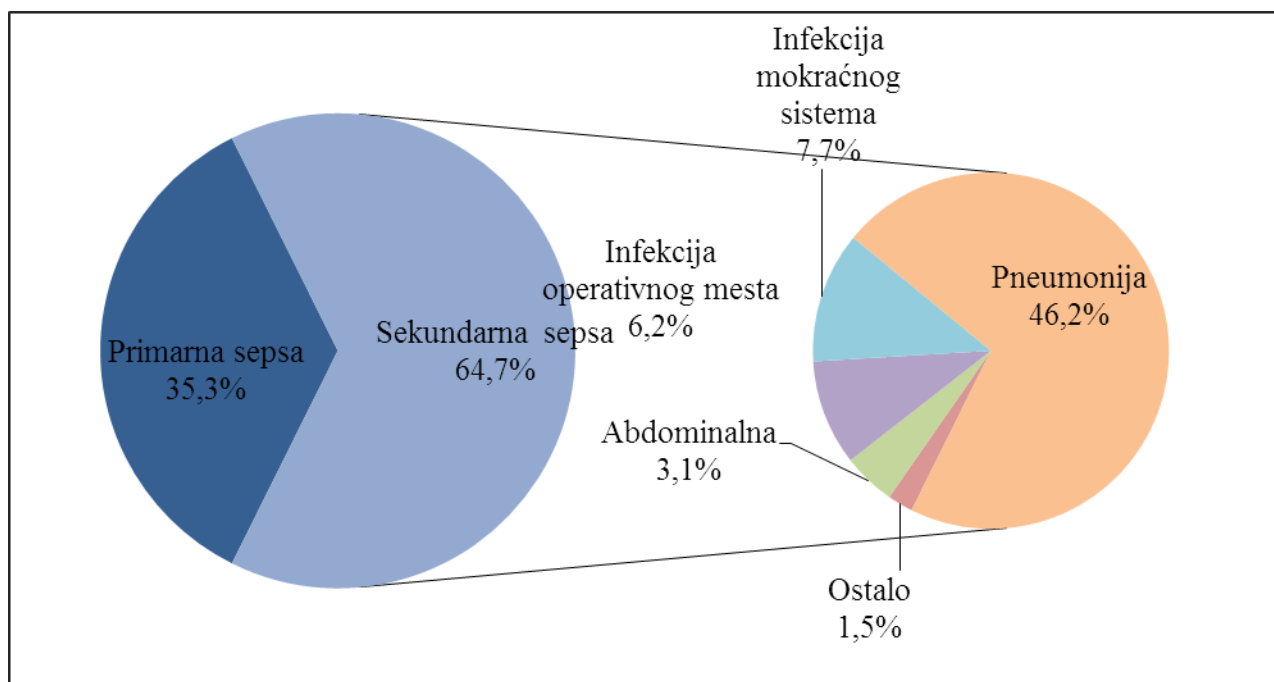
4.1.6.2. Poreklo sepse

Najčešći izvor infekcije kod pacijenata sa sepsom bili su pneumonija (47,7%) i infekcija krvi (27,7%) (tabela 28, grafikon 5). Infekcija mokraćnog sistema, infekcija operativnog mesta i infekcija abdomena bili su uzrok sepse kod 7,7%, 6,2% i 3,1% pacijenata, redom. Infekciju CNS-a kao uzrok sepse imao je jedan pacijent (1,5%). Kod 4 (6,2%) pacijenta sa sepsom izvor infekcije nije utvrđen.

Tabela 28. Izvor infekcije kod pacijenata sa sepsom

Izvor infekcije	n	%
Pneumonija	32	47,7
Infekcija krvi*	18	27,7
Infekcija mokraćnog sistema	5	7,7
Infekcija operativnog mesta	4	6,2
Abdominalna infekcija	1	3,1
Ostalo	1	1,5
Nepoznato	4	6,2

*Primarna infekcija krvi. Ostalo: infekcija CNS-a.



Grafikon 5. Izvor infekcije kod pacijenata sa sepsom.

4.1.6.3. Uzročnici sepse

Sedamdeset i jedan mikroorganizam je izolovan iz odgovarajućih uzoraka kod 65 pacijenata u trenutku dijagnostikovanja sepse (tabela 29). Najčešći uzročnik sepse bio je *Acinetobacter* spp. izolovan iz 38% uzoraka, dok je na drugom mestu bio *P. aeruginosa* izolovan iz 18% uzoraka. *K. pneumoniae* izolovana je iz 14,1% svih izolata. Od Gram-pozitivnih bakterija, *S. aureus* je izazvao 5,6% slučajeva sepse, dok su Enterokoke izolovane u 1,4% uzoraka. *Candida* je izolovana iz jednog uzorka.

Tabela 29. Uzročnici infekcije kod pacijenata sa sepsom

Mikroorganizam	n	%
<i>S. aureus</i>	4	5,6
<i>Enterococcus</i> spp.	1	1,4
G+ koke ukupno	5	7,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	4,2
<i>Klebsiella</i> spp.	10	14,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	27	38,0
<i>Acinetobacter baumani</i>	4	5,6
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	2,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	18,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,8
<i>Serratia</i> spp.	1	1,4
<i>Providentia</i> spp.	3	4,2
G- bacili ukupno	65	91,5
<i>Candida</i>	1	1,4

Uzročnici infekcija koje su dovele do sepse u odnosu na primarnu lokalizaciju infekcije prikazani su u tabeli 30. Pneumonije i infekcije operativnog mesta povezane sa sepsom najčešće je uzrokovao *Acinetobacter* spp., dok su uzročnici infekcija mokraćnog sistema najčešće bili *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp i *Proteus mirabilis*. Primarne infekcije krvi kod pacijenata sa sepsom najčešće su bile uzrokovane sojevima *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. i *P. aeruginosa*. Kod jedne osobe koja je imala abdominalnu infekciju uzročnik je bila *Klebsiella* spp., a kod osobe sa infekcijom CNS-a *A. baumani*.

Tabela 30. Uzročnici infekcije kod pacijenata sa sepsom u odnosu na lokalizaciju infekcije

	Lokalizacija					
	Infekcija respiratornog trakta n = 37	Abdominalna infekcija n = 1	IMS n = 6	IK* n = 19	IOM n = 7	Ostalo (CNS) n = 1
Mikroorganizam						
<i>S. aureus</i>	2 (5,4)			2 (10,5)		
<i>Enterococcus spp.</i>					1 (14,3)	
G+ koke ukupno	2 (5,4)			2 (10,5)	1 (14,3)	
<i>K. pneumoniae</i>	2 (5,4)			1 (5,3)		
<i>Klebsiella spp.</i>	5 (13,5)	1 (100)	1 (16,7)	3 (15,8)		
<i>Acinetobacter spp.</i>	20 (54,1)		1 (16,7)	3 (15,8)	3 (42,8)	
<i>A. baumani</i>	2 (5,4)			1 (5,3)		1 (100)
<i>Pseudomonas spp.</i>				2 (10,5)		
<i>P. aeruginosa</i>	6 (16,2)		2 (33,3)	3 (15,8)	2 (28,6)	
<i>Proteus mirabilis</i>			1 (16,7)	1 (5,3)		
<i>Serratia spp.</i>				1 (5,3)		
<i>Providentia spp.</i>				2 (10,5)	1 (14,3)	
G- bacili ukupno	35 (94,6)	1 (100)	5 (83,3)	17 (89,5)	6 (85,7)	1 (100)
<i>Candida</i>			1 (16,7)			

*Primarna infekcija krvi

IMS, infekcija mokraćnog sistema; IK, infekcija krvi; IOM, infekcija operativnog mesta.

4.1.6.4. Hemokulture u dijagnozi sepse

Pozitivna hemokultura predstavlja zlatni standard u dijagnozi IK i sepse, tj. u diskriminaciji infektivnog od neinfektivnog uzroka inflamatornog odgovora. Od svih hemokultura uzetih u momentu dijagnoze sepse, čak 41,5% je bilo negativno, dok je kod 38 pacijenata (58,5%) patogeni uzročnik infekcije detektovan u krvi (tabela 31).

Tabela 31. Zastupljenost pozitivnih hemokultura u dijagnozi sepse

	n	%
Pozitivna hemokultura	38	58,5
Negativna hemokultura	27	41,5

Iz 38 pozitivnih hemokultura pacijenata sa sepsom izolovano je 47 patogena. Gram-negativne bakterije su bile izolovane iz najvećeg broja hemokultura (87,2%), dok su Gram-pozitivne koke bile zastupljene u 10,6% uzoraka krvi, a gljivice u jednom izolatu (2,1%) (tabela 32).

Tabela 32. Zastupljenost pojedinih vrsta patogena u pozitivnim hemokulturama

	n	%
Gram pozitivne koke	5	10,6
Gram negativni bacili	41	87,2
Gljivice	1	2,1

Mikroorganizmi izolovani iz hemokultura prikazani su u tabeli 33. Najzastupljeniji je bio *Acinetobacter* spp, izolovan iz 27,7% pozitivnih hemokultura, praćen *K. pneumoniae* koja je izolovana iz 14,9% hemokultura. Od gram pozitivnih uzročnika najzastupljeniji je bio *S. aureus* (6,4%) praćen *Enterococcus*-om (4,3%).

Tabela 33. Mikroorganizmi izolovani iz hemokultura pacijenata sa sepsom

Mikroorganizam	n	%
G+ koke		
<i>S. aureus</i>	3	6,4
<i>Enterococcus</i> spp.	2	4,3
G- bacili		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	8,5
<i>Klebsiella</i> spp.	7	14,9
<i>Acinetobacter</i> spp.	13	27,7
<i>Acinetobacter baumani</i>	5	10,6
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	4,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8,5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,1
<i>Serratia</i> spp.	1	2,1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	2,1
<i>Providentia</i> spp.	3	6,4
Gljivice		
<i>Candida</i>	1	2,1

4.1.6.5. Antimikrobna rezistencija uzročnika sepse

Rezistencija patogenih uzročnika sepse na antimikrobne lekove u vidu markera antimikrobne rezistencije prikazana kao procenat sojeva rezistentnih na antibiotike od značaja za svaku grupu uzročnika predstavljena je u tabeli 34. Od tri izolovana soja *S. aureus*-a, sva 3 su bila rezistentna na meticilin (MRSA), dok je polovina izolovanih enterokoka bilo rezistentno na vankomicin (VRE). U grupi enterobakterija, sve bakterije su bile rezistentne na cefalosporine treće generacije, dok je na karbapeneme bilo rezistentno 85,7% sojeva *Klebsiella* spp, 70% *Klebsiella pn.* i 66,7% sojeva *Providentia* spp. Među sojevima *Proteus* spp. i *Serratia* spp. nije bilo sojeva rezistentnih na karbapeneme. Svi izolovani sojevi pseudomonasa i acinetobaktera su bili rezistentni na karbapeneme.

Tabela 34. Markeri antimikrobne rezistencije mikroorganizama izolovanih iz različitih uzoraka pacijenata sa sepsom

Mikroorganizam	AMR marker	n	n (%) R
Gram pozitivne koke			
<i>S. aureus</i>	MRSA	3	3 (100)
<i>Enterococci</i>	VRE	2	1 (50,0)
Enterobacteriaceae			
<i>Klebsiella</i> spp.	3GC-NS	7	7 (100)
	CAR-NS	7	6 (85,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3GC-NS	10	10 (100)
	CAR-NS	10	7 (70)
<i>Proteus</i> spp.	3GC-NS	1	1 (100)
	CAR-NS	1	0 (0,0)
<i>Serratia</i> spp.	3GC-NS	1	1 (100)
	CAR-NS	1	0 (0,0)
<i>Providentia</i> spp.	3GC-NS	3	3 (100)
	CAR-NS	3	2 (66,7)
Ostale gram-negativne bakterije			
<i>Pseudomonas</i> spp.	CAR-NS	2	2 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	CAR-NS	4	4 (100)
<i>Acinetobacter</i> spp.	CAR-NS	13	13 (100)
<i>A. baumannii</i>	CAR-NS	5	5 (100)

n, broj izolovanih sojeva.

n (%) R, broj i procenat rezistentnih sojeva.

4.1.6.6. Ishodi lečenja pacijenata sa sepsom

Ishodi lečenja pacijenata sa traumom koji su u toku lečenja dobili sepsu i pacijenata bez sepse prikazani su u tabeli 35. Insuficijencija svih organa, osim CNS-a, bila je značajno češća kod pacijenata sa sepsom ($p < 0,001$), kao i multiorganska disfunkcija ($p < 0,001$), ukupan mortalitet ($p < 0,001$), mortalitet do 28. dana ($p < 0,001$), broj bolničkih infekcija ($p < 0,001$) i broj dana provedenih u JIL ($p < 0,001$).

Tabela 35. Ishodi lečenja kod pacijenata sa sepsom i kontrola

	Sepsa (n = 65)	Bez sepse (n = 341)	P
Ishod			
Otpust	9 (13,8)	87 (25,5)	< 0,001
Prelazak na odeljenje	11 (16,9)	210 (61,6)	
Smrtni ishod	45 (69,2)	44 (12,9)	
Insuficijencija organa			
Kardiovaskularni	41 (63,1)	41 (12,0)	< 0,001
Respiratorni	39 (11,4)	49 (75,4)	< 0,001
Hematopoetski	13 (20,0)	18 (5,3)	< 0,001
Hematološki	22 (33,8)	9 (2,6)	< 0,001
Renalni	17 (26,2)	8 (2,3)	< 0,001
CNS	5 (7,7)	17 (5,0)	0,371
MOD	42 (64,6)	33 (9,7)	< 0,001
Mortalitet			
Mortalitet u JIL-u	45 (69,2)	44 (12,9)	< 0,001
28-dana mortalitet	35 (53,8)	43 (12,6)	< 0,001
Bolničke infekcije			
Broj dana u JIL*	24 (4-131)	8 (2-77)	< 0,001
Broj dana na odeljenju*	0 (0-77)	3 (0-106)	< 0,001

Vrednosti su broj (%) i medijna (interkvartilni opseg).

4.1.6.7. Karakteristike pacijenata u odnosu na nastanak sepse

Rezultati poređenja demografskih karakteristika između pacijenata sa sepsom i pacijenata bez sepse prikazani su u tabeli 36. Pacijenti sa sepsom bili su značajno stariji u poređenju sa pacijentima bez sepse ($53,5 \pm 20,3$ vs. $47,1 \pm 19,7$, $p = 0,018$). Nije bilo značajne razlike u odnosu na pol, prisustvo i broj komorbiditeta kod ove dve grupe pacijenata, izuzev prisustva hematološkog oboljenja i imunokompromitovanosti, koji su bili značajno češći u grupi pacijenata sa sepsom. Uprkos tome, skor komorbiditeta i polifarmacije je bio značajno viši u grupi pacijenata sa sepsom ($2,2 \pm 2,9$ vs. $1,5 \pm 2,4$, $p = 0,033$).

Table 36. Poređenje demografskih karakteristika između pacijenata sa sepsom i kontrola

	Sepsa (n = 65)	Bez sepse (n = 341)	P
Starost	53,5 ± 20,3	47,1 ± 19,7	0,018
Muški pol	49 (75,4)	263 (77,1)	0,760
Komorbiditeti	31 (47,7)	134 (39,3)	0,207
Kardiovaskularno oboljenje	21 (32,3)	73 (21,4)	0,056
Hronična bolest pluća	2 (3,1)	10 (2,9)	0,950
Hronična bolest jetre	0 (0,0)	3 (0,9)	1,000
Hronična bolest bubrega	1 (1,5)	3 (0,9)	0,504
Dijabetes	5 (7,7)	11 (3,2)	0,090
Neurološko oboljenje	4 (6,2)	20 (5,9)	0,928
Hematološko oboljenje	6 (9,2)	2 (0,6)	< 0,001
Endokrinološko oboljenje	1 (1,5)	3 (0,9)	0,504
Hronična infekcija	1 (1,5)	5 (1,5)	1,000
Psihijatrijsko oboljenje	2 (3,1)	12 (3,5)	0,858
Alkoholizam	0 (0,0)	9 (2,6)	0,366
Imunokompromitovanost	3 (4,6)	3 (0,9)	0,022
Karcinom	2 (3,1)	8 (2,3)	0,665
Broj komorbiditeta			
1	17 (54,8)	94 (70,1)	0,256
2	8 (25,8)	24 (17,9)	
≥ 3	6 (19,4)	16 (11,9)	
Skor komorbiditeta i polifarmacije	2,2 ± 2,9	1,5 ± 2,4	0,033

Vrednosti su srednja vrednost ± SD ili broj (%).

Rezultati poređenja karakteristika vezanih za stanje na prijemu kod pacijenata sa sepsom i onih bez sepse prikazani su u tabeli 37. Pacijenti sa sepsom su imali statistički značajno više vrednosti laktata na prijemu ($3,3 \pm 2,7$ vs. $2,0 \pm 1,7$, $p < 0,001$) i shodno tome u većem procentu su imali vrednosti laktata veće od 2 mmol/L ($p < 0,001$).

Iako su pacijenti sa sepsom bili u značajno većem procentu intubirani u odnosu na pacijente bez sepse, između njih nije bilo razlike u odnosu na mesto gde je urađena intubacija. Što se tiče hemodinamskog stanja pacijenata na prijemu u JIL, pacijenti sa sepsom su u značajno većem procentu bili hipotenzivni [19 (29,2) vs. 48 (14,1), $p = 0,003$] i imali hemoragijski šok [9 (13,8) vs. 15 (4,4), $p = 0,003$] i u značajno većem procentu su primili masivnu transfuziju eritrocita [9 (13,8) vs. 6 (1,8), $p < 0,001$] i bili podvrgnuti kardiopulmonalnoj reanimaciji [4 (6,2) vs. 5 (1,5), $p = 0,019$].

U pogledu hitnih operacija, pacijenti sa sepsom su u većem procentu imali hitnu operaciju abdomena, kao i splenektomiju i operaciju karlice. Iako prisustvo hitne operacije nije dostiglo statističku značajnost, procenat pacijenata sa hitnom operacijom bio je veći u grupi pacijenata sa sepsom [25 (38,5) vs. 91 (26,7), $p = 0,054$]. Sveobuhvatno stanje pacijenata na prijemu u JIL, mereno APACHE II skorom i SOFA skorom bilo je statistički značajno lošije kod pacijenata koji su dobili sepsu ($p < 0,001$).

Table 37. Poređenje kliničkih karakteristika između pacijenta sa i bez sepse

	Sepsa (n = 65)	Bez sepse (n = 341)	P
Prijem u JIL iz			
Reanimacija	32 (49,2)	212 (62,2)	0,207
Operaciona sala	18 (27,7)	61 (17,9)	
Druga bolnica	14 (21,5)	62 (18,2)	
Odeljenje	1 (1,5)	6 (1,8)	
STA/DTA	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2	0,526
Glazgov koma skor	11,7 ± 3,8	12,1 ± 3,9	0,350
≤ 8	16 (24,6)	71 (20,9)	0,789
9-12	9 (13,8)	47 (13,8)	
≥ 13	40 (61,5)	222 (65,3)	
Laktati, mmol/L	3,3 ± 2,7	2,0 ± 1,7	< 0,001
Laktati > 2 mmol/L	40 (62,5)	120 (35,3)	< 0,001
Intubacija	183 (53,7)	53 (81,5)	< 0,001
Na mestu nesreće	1 (1,9)	11 (6,0)	0,143
Reanimacija/operaciona sala	40 (75,5)	120 (65,6)	
JIL	5 (9,4)	9 (4,9)	
Druga bolnica	7 (13,2)	43 (23,5)	
Stanje na prijemu			
Koma	13 (20,0)	63 (18,5)	0,773
Hipotenzija	19 (29,2)	48 (14,1)	0,003
Hemoragijski šok	9 (13,8)	15 (4,4)	0,003
Masivna transfuzija eritrocita	9 (13,8)	6 (1,8)	< 0,001
Kardiopulmonalna reanimacija	4 (6,2)	5 (1,5)	0,019
Hitna operacija	25 (38,5)	91 (26,7)	0,054
Abdomena	18 (27,7)	38 (11,1)	< 0,001
Splenektomija	11 (16,9)	16 (4,7)	0,001
Nero-hirurška operacija	1 (1,5)	27 (7,9)	0,064
Operacija toraksa	0 (0,0)	3 (0,9)	1,000
Operacija karlice	3 (4,6)	3 (0,9)	0,022
Maksilofacijalna operacija	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
Ortopedska operacija	3 (4,6)	20 (5,9)	0,690
Ostalo	2 (3,1)	11 (3,2)	1,000
APACHE II skor	14,0 ± 6,7	9,9 ± 6,7	< 0,001
SOFA skor	3,6 ± 2,5	5,6 ± 2,4	< 0,001

Vrednosti su srednja vrednost ± SD ili broj (%).

Poređenje distribucije i težine povreda između pacijenata sa sepsom i pacijenata bez sepse prikazano je u tabelama 38 i 39. Pacijenti sa sepsom su imali značajno veći broj povređenih delova tela ($p = 0,006$) kao i politraumu [44 (67,7) vs. 126 (3,0), $p < 0,001$] i u značajno većem broju su imali povredu grudnog koša [53 (81,5) vs. 217 (63,6), $p = 0,005$], abdomena [31 (47,7) vs. 72 (21,1), $p < 0,001$] i spoljašnjeg omotača tela [33 (50,8) vs. 100 (29,3), $p = 0,001$]. Nije bilo statistički značajne razlike u vrsti i načinu povreda između pacijenata sa sepsom i onih bez sepse.

Tabela 38. Distribucija povreda kod pacijenata sa i bez sepse

	Sepsa (n = 65)	Bez sepse (n = 341)	P
Vrsta povrede			
Tupa	60 (92,3)	327 (95,9)	0,205
Penetrantna	5 (7,7)	14 (4,1)	
Način povrede			
Saobraćajna nesreća	40 (61,5)	188 (55,1)	0,056
Pad sa visine	12 (18,5)	62 (18,2)	
Pad sa sopstvene visine	2 (3,1)	37 (10,9)	
Povreda u slobodno vreme	3 (4,6)	18 (5,3)	
Prostrelna rana	5 (7,7)	8 (2,3)	
Fizički napad	3 (4,6)	11 (3,2)	
Ostalo	0 (0,0)	17 (5,0)	
Šema povrede			
Izolovana povreda mozga	3 (4,6)	26 (7,6)	0,285
Povreda mozga + ostale povrede	29 (44,6)	176 (51,6)	
Ostale povrede bez povrede mozga	33 (50,8)	139 (40,8)	
Broj povređenih delova tela			
1	2 (3,1)	41 (12,0)	0,006
2	10 (15,4)	91 (26,7)	
≥ 3	53 (81,5)	209 (61,3)	
Politrauma	44 (67,7)	126 (3,0)	< 0,001
Distribucija povreda u odnosu na region tela			
Glava i vrat	32 (49,2)	202 (59,2)	0,135
Lice	15 (23,1)	113 (33,1)	0,110
Grudni koš	53 (81,5)	217 (63,6)	0,005
Abdomen	31 (47,7)	72 (21,1)	< 0,001
Ekstremiteti/karlica	33 (50,8)	179 (52,5)	0,799
Kičma	19 (29,2)	118 (34,6)	0,401
Spoljašnji omotač tela	33 (50,8)	100 (29,3)	0,001

Što se tiče težine povređenih delova tela, prikazane AIS skorom, pacijenti sa sepsom su imali značajno teže povrede lica ($p = 0,037$), grudnog koša ($p < 0,001$) i spoljašnjeg omotača tela ($p = 0,018$), dok nije bio razlike u težini povreda glave i vrata, abdomena, ekstremiteta, karlice i kičme (tabela 39). Sveukupna težina povreda, izražena pomoću ISS skora, bila je značajno veća kod pacijenata sa sepsom u poređenju sa pacijentima bez sepse ($25,5 \pm 8,1$ vs. $18,9 \pm 8,2$, $p < 0,001$) i značajno veći procenat pacijenata sa sepsom je pretrpeo životno ugrožavajuće povrede [33 (50,8) vs. 79 (23,2), $p < 0,001$].

Tabela 39. Težina povreda kod pacijenata sa i bez sepse

	Sepsa (n = 65)	Bez sepse (n = 341)	P
AIS _{glava i vrat} ≥ 3	27 (84,4)	152 (75,2)	0,258
AIS _{lice} ≥ 3	9 (60,0)	33 (29,2)	0,037
AIS _{grudni koš} ≥ 3	35 (67,3)	85 (39,0)	< 0,001
AIS _{abdomen} ≥ 3	25 (80,6)	52 (72,2)	0,367
AIS _{ekstremiteti/karlica} ≥ 3	16 (48,5)	61 (34,1)	0,114
AIS _{kičma} ≥ 3	71 (60,2)	14 (73,7)	0,260
AIS _{spoljašnji omotač tela} ≥ 3	3 (9,1)	1 (1,0)	0,018
Težina povrede - ISS skor	25,5 \pm 8,1	18,9 \pm 8,2	< 0,001
Blaga (< 9)	0 (0,0)	25 (7,3)	< 0,001
Umerena (9 -15)	5 (7,7)	89 (26,1)	
Teška (16 - 24)	27 (41,5)	148 (43,4)	
Ugrožavajuća (25 - 75)	33 (50,8)	79 (23,2)	

Vrednosti su srednja vrednost \pm SD i broj (%).
ISS, Injury severity score.

4.1.6.8. Faktori rizika za nastanak sepse

Sve varijable od značaja za nastanak sepse su prvo ubačene u univarijantnu logističku regresijonu analizu, a zatim su one koje su bile značajne na nivou $< 0,1$ (tabela 40) bile unete u multivarijantni model logističke regresije.

Tabela 40. Uivarijantna logistička regresiona analiza nezavisnih prediktora sepse

	UO	95% IP	P
Godine	1,02	1,00-1,03	0,019
Imunokompromitovanost	5,45	1,08-27,63	0,041
Hronična bolest srca	1,75	0,98-3,13	0,058
Intubacija	3,81	1,97-7,39	$< 0,001$
Hipotenzija na prijemu	2,51	1,36-4,67	0,003
Hemoragijski šok	3,49	1,46-8,37	0,005
Laktati ≥ 2 mmol/L	3,06	1,76-5,31	$< 0,001$
Masivna transfuzija eritrocita	8,97	3,08-26,19	$< 0,001$
Kardiopulmonalna reanimacija	4,41	1,15-16,88	0,030
Hitna operacija	1,72	0,99-2,99	0,056
Splenektomija	4,12	1,82-9,39	0,001
Hitna operacija abdomena	3,05	1,61-5,79	0,001
Hitna operacija glave	1,82	0,24-1,36	0,097
Hitna operacija karlice	5,45	1,08-27,63	0,041
Prijem iz OR	1,72	0,99-2,99	0,056
Povreda grudnog koša	2,52	1,30-4,90	0,006
Povreda abdomena	3,41	1,96-5,92	$< 0,001$
AIS _{grudni koš} ≥ 3	3,51	2,04-6,07	$< 0,001$
AIS _{abdomen} ≥ 3	3,47	1,94-6,21	$< 0,001$
AIS _{spoljni omotač tela} ≥ 3	2,48	1,45-4,26	0,001
ISS	1,09	1,06-1,13	$< 0,001$
Dani na MV $> 7d$	19,16	10,07-36,44	$< 0,001$
CVK > 7 dana	10,23	4,73-22,11	$< 0,001$
APACHE II skor	1,08	1,04-1,12	$< 0,001$
SOFA skor	1,31	1,18-1,45	$< 0,001$

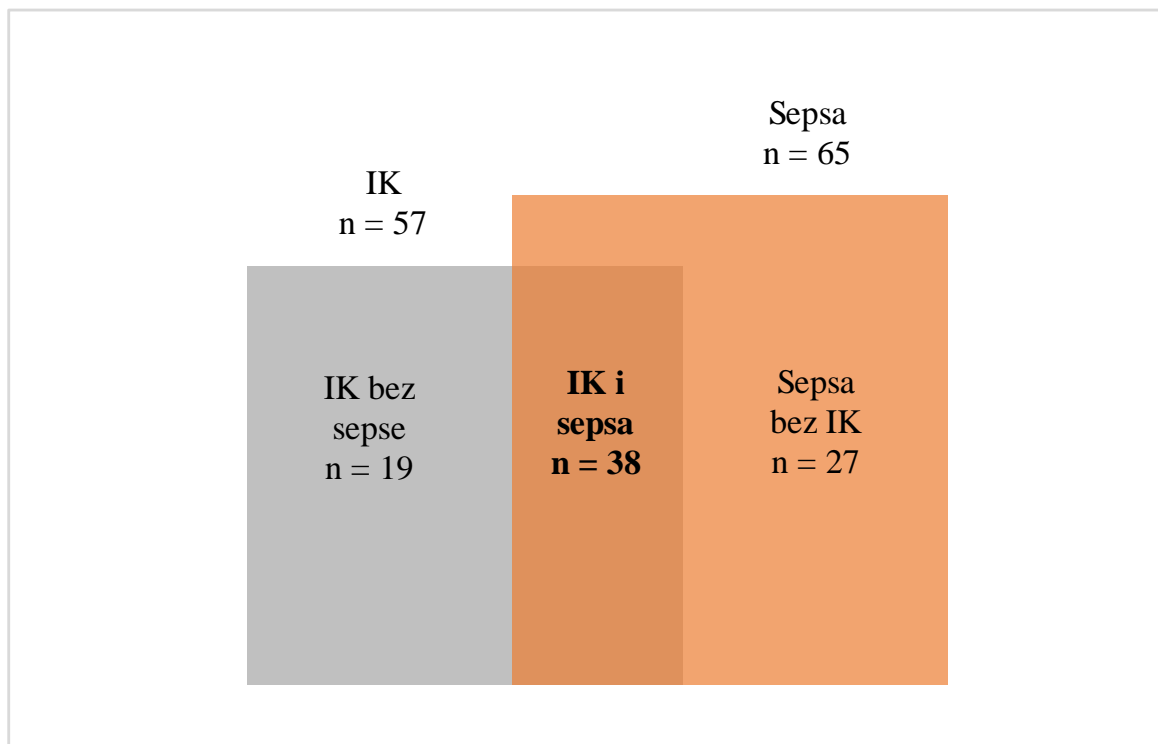
Od 25 varijabli koje su bile značajno povezane sa nastankom sepse u univarijantnoj logističkoj regresiji, njih 6 je ostalo značajno i u multivarijantnom modelu (tabela 41). Faktori nezavisno povezani sa nastankom sepse kod pacijenata sa traumom bili su SOFA skor na prijemu u JIL, hitna operacija abdomena, povreda spoljašnjeg omotača tela, teška povreda grudnog koša ($AIS_{\text{grudni koš}} \geq 3$), teške povrede ($ISS \text{ skor} \geq 16$) i broj dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji veći od 7.

Tabela 41. Multivarijantna logistička regresiona analiza kliničkih prediktora sepse

Varijabla	UO (95%IP)	P
SOFA skor na prijemu	1,17 (1,02-1,34)	0,023
Hitna operacija abdomena	3,27 (1,36-7,88)	0,008
Povreda spoljašnjeg omotača tela	2,65 (1,30-5,42)	0,007
$AIS_{\text{grudni koš}} \geq 3$	3,29 (1,60-6,73)	0,001
$ISS \geq 16$	3,50 (1,20-10,19)	0,021
Dani na MV > 7	15,72 (7,56-32,66)	< 0,001
HL-GOF	$\chi^2 = 7,132$; df = 8	0,522
AUC (95%IP)	0,913 (0,881-0,946)	< 0,001

4.1.7. Uticaj infekcija krvi na ishod lečenja sepsa

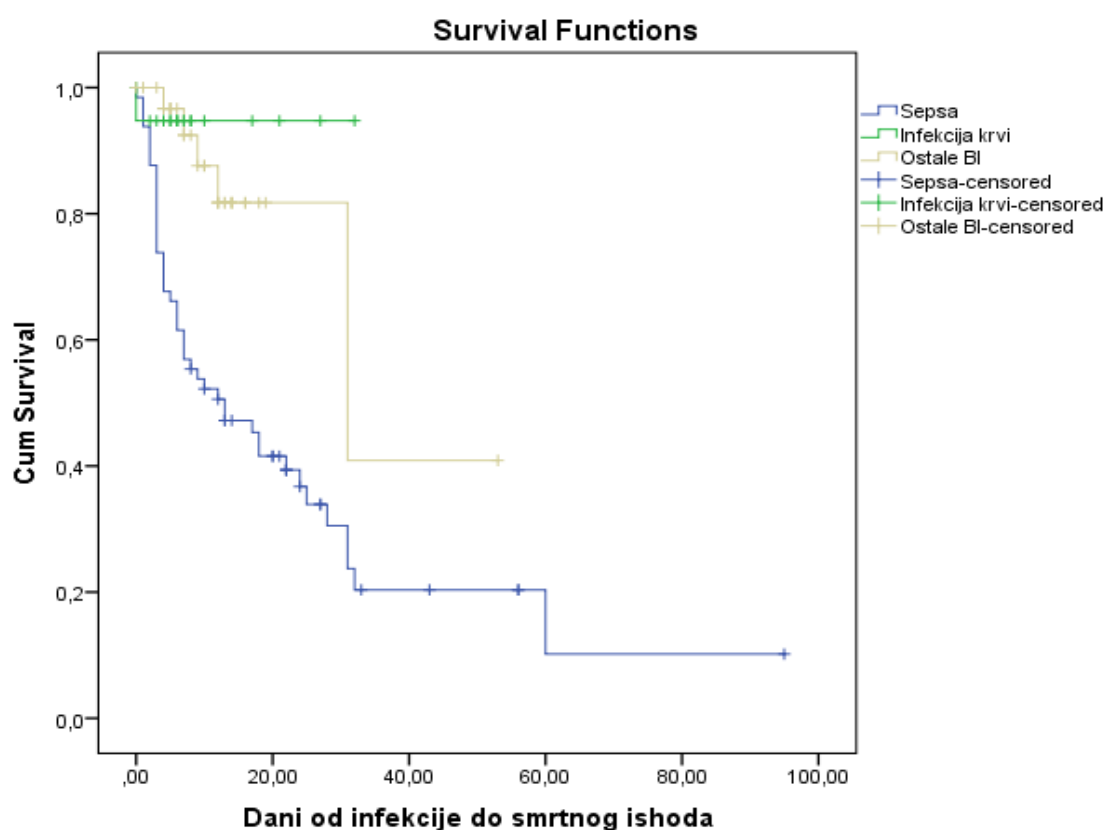
Od 406 pacijenata sa traumom, 84 je u toku lečenja u JIL dobilo IK i/ili sepsu. Od ovih 84 pacijenata, 38 je imalo i sepsu i IK, dok je 27 njih imalo sepsu bez IK a najmanji broj pacijenata je imao IK koja nije bila povezana sa sepsom. Odnos broja slučajeva IK i sepsa prikazan je na grafikonu 6.



Grafikon 6. Odnos sepsa i infekcija krvi.

4.1.7.1. Povezanost infekcije krvi i ishoda lečenja sepsa

Pacijenti kod kojih se u toku lečenja razvila sepsa imali su značajno manje prosečno vreme preživljavanja (25,3 dana) u odnosu na pacijente koji su dobili IK (30,3 dana) i ostale BI (35,9 dana) koje nisu bile praćene sepsom (Logrank $p < 0,001$) (tabela 42, grafikon 7).

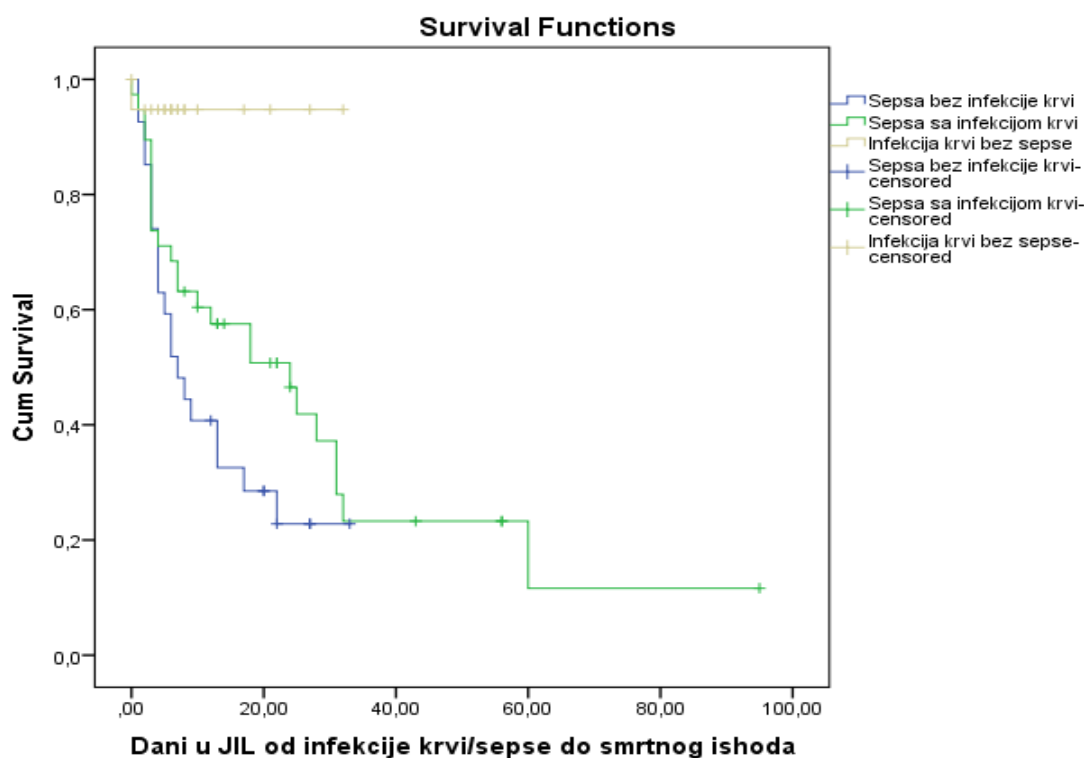


Grafikon 7. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata sa BI u odnosu na tip BI (n = 117)

Tabela 42. Prosečno vreme preživljavanja pacijenata sa BI u odnosu na tip BI

Tip BI	N	Prosečno preživljavanje (dani)	Standradna greška	95% IP	Logrank p
Sepsa	65	25,3	4,8	15,9-34,7	< 0,001
Infekcija krvi	19	30,3	1,6	27,1-33,5	
Ostale BI	33	35,3	5,6	22,4-44,2	

Pacijenti kod kojih se u toku lečenja razvila sepsa koja je bila povezana sa IK imali su značajno duže prosečno preživljavanje (28,9 dana) u odnosu na pacijente koji su imali sepsu povezanu sa drugim izvorom infekcije (13,1 dan) (Logrank $p = 0,004$) (tabela 43, grafikon 8). Najduže preživljavanje su imali pacijenti koji su dobili IK bez sepse (30,3 dana).

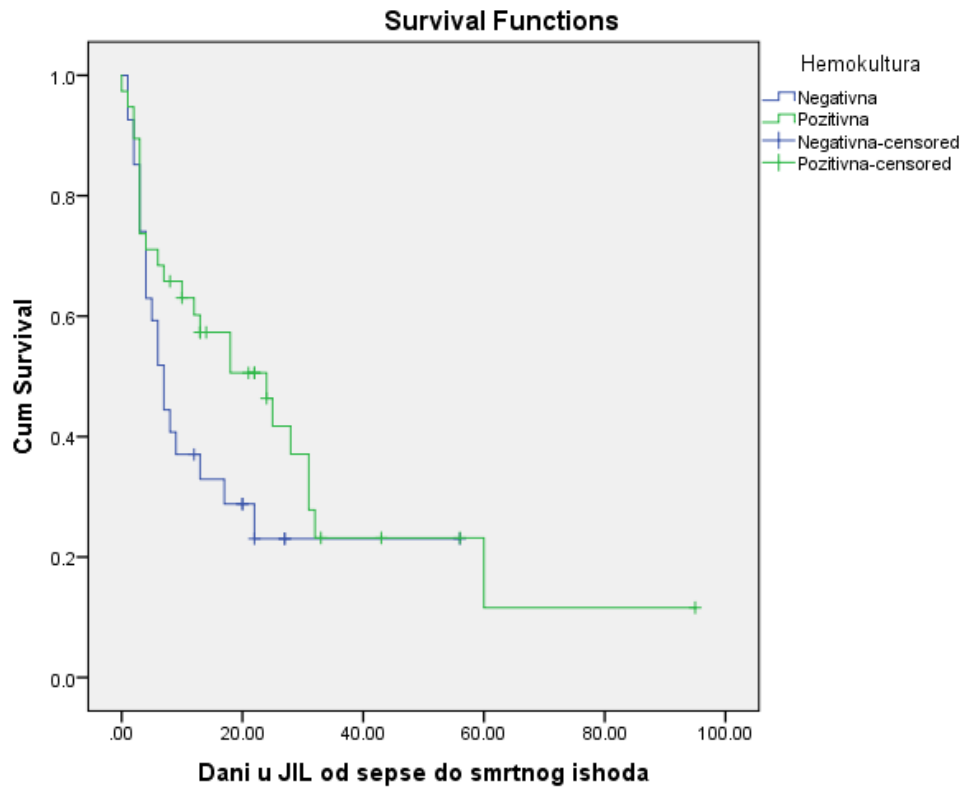


Grafikon 8. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata sa sepsom i/ili infekcijom krvi (n=84)

Tabela 43. Prosečno vreme preživljavanja pacijenata sa sepsom i/ili IK

Tip BI	N	Prosečno preživljavanje (dani)	Standradna greška	95% IP	Logrank p
Sepsa bez IK	27	13,1	2,3	8,4-17,7	0,004
Sepsa sa IK	38	28,9	6,0	17,1-40,8	
IK bez sepse	19	30,3	1,6	19,2-40,2	

Iako nije bilo statistički značajne rezlike ($p = 0,101$) kod pacijenata sa sepsom kod kojih je hemokultura bila pozitivna, vreme preživljavanja je bilo duže u poređenju sa pacijentima kod kojih je hemokultura bila negativna (29,3 dana vs. 18,2 dana) (tabela 44, grafikon 9).



Grafikon 9. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata sa sepsom u odnosu na pozitivnost hemokulture (n = 65)

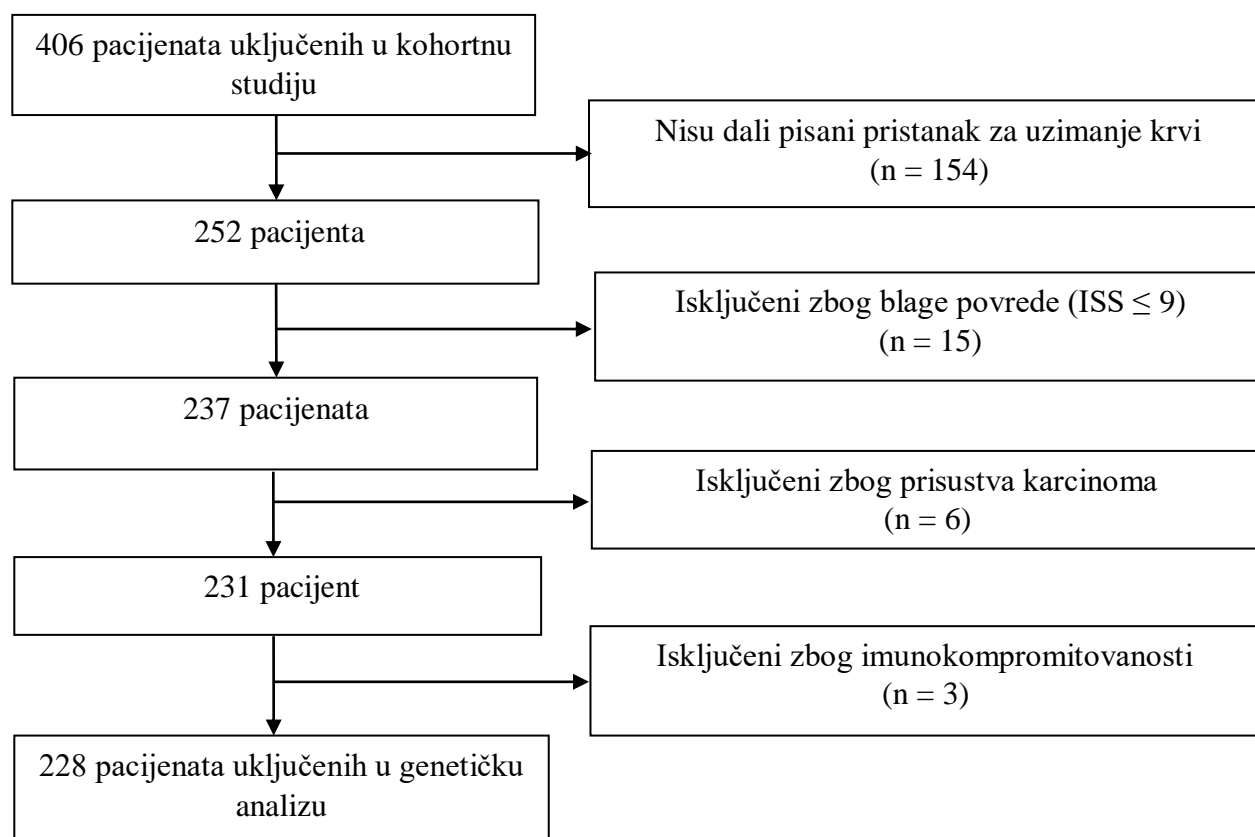
Tabela 44. Prosečno vreme preživljavanja pacijenata sa sepsom i/ili IK u odnosu na pozitivnost hemokulture

Hemokultura	N	Prosečno preživljavanje (dani)	Standradna greška	95% IP	Logrank p
Negativna	27	18,2	4,3	9,8-26,5	0,101
Pozitivna	38	29,3	4,8	15,9-34,7	

4.2. UGNJEŽDENA STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA

4.2.1. Deskripcija populacije

U cilju procene povezanosti polimorfizama gena TNFA (rs1800629 i rs361525), LTA (rs909253), TLR2 (rs3804099, rs4696480 i rs3804100) i TLR4 (rs4986790 i rs4986791) i nastanka sepse kod pacijenata sa traumom, unutar inicijalne kohorte traumatizovanih pacijenata lečenih u JIL sprovedena je ugnježdjena studija slučajeva i kontrola. Na grafikonu 10 prikazani su kriterijumi za uključivanje pacijenata u ovu studiju. Od 406 pacijenata koji su ispunili uslove za uključivanje u inicijalnu kohortu, 154 pacijenata nije dalo pismeni pristanak za uzimanje krvi za genetičku analizu. Petnaest pacijenata je isključeno zbog blage povrede ($ISS \leq 9$), 6 pacijenata zbog prisustva karcinoma kao komorbiditeta i 3 pacijenta zbog stanja imunokompromitovanosti. Ovo je dovelo do uključivanja 228 pacijenata u analizu genskih polimorfizama. Učestalost genotipova i alela genskih polimorfizama poređena je između traumatizovanih pacijenata sa sepsom ($n = 44$) i traumatizovanih pacijenata bez sepse ($n = 184$), kao i sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika ($n = 101$).



Grafikon 10. Dijagram selekcije pacijenata za uključivanje u genetičku analizu

4.2.2. Karakteristike pacijenata uključenih u genetičku analizu

Osnovne demografske karakteristike pacijenata i karakteristike povezane sa stanjem pacijenata na prijemu u JIL prikazane su u tabeli 45. Prosečna uzrast pacijenata uključenih u genetičku analizu bila je $47,5 \pm 20,2$ i većina osoba je bila muškog pola (75,4%). Trećina pacijenata je imala bar jedan komorbiditet (37,7%), a prosečni skor komorbiditeta i polifarmacije je iznosio 1,4. Težak poremećaj svesti (GKS ≤ 8) imalo je 23,7% pacijenata, dok je kod 3,5% pacijenata primenjena masivna transfuzija eritrocita. Hipoperfuzija tkiva (laktati > 2 mmol/L) dijagnostikovana je kod skoro polovine pacijenata (43,2%). Većina pacijenata (77,2%) je zadobila teške povrede (ISS ≥ 16) a srednja vrednost ISS skora bila je $21,2 \pm 8,4$. Sveukupna težina stanja pacijenata na prijemu, procenjena pomoću APACHE II skora bila je $10,8 \pm 6,8$, dok je organska funkcija procenjena pomoću SOFA bila $4,3 \pm 2,7$.

Tabela 45. Karakteristike pacijenata uključenih u genetičku analizu

Karakteristika	n (%)
Uzrast*	$47,5 \pm 20,2$
Muški pol	172 (75,4)
Komorbiditeti	86 (37,7)
Skor komorbiditeta i polifarmacije*	$1,4 \pm 2,4$
Masivna transfuzija eritrocita	8 (3,5)
GKS ≤ 8	54 (23,7)
Laktati > 2 mmol/L	98 (43,2)
ISS*	$21,2 \pm 8,4$
APACHE II skor*	$10,8 \pm 6,8$
SOFA skor*	$4,3 \pm 2,7$

*Srednja vrednost \pm standardna devijacija.

U cilju provere moguće pristrasnosti izbora urađeno je poređenje osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika sa prijema između pacijenata uključenih u genetičku analizu i onih koji su isključeni iz analize (tabela 46). Nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata po uzrastu, polu, prisustvu komorbiditeta, masivnoj transfuziji krvi, stanju svesti i hipoprefuzije, kao ni prema sveobuhvatnoj težini stanja merenoj prema APACHE II skoru. Međutim, pacijenti koji su uključeni u analizu genskih polimorfizama su imali manji skor komorbiditeta, kao i teže povrede.

Tabela 46. Karakteristike pacijenata uključenih i isključenih iz genetičke analize

Karakteristika	Uključeni u analizu	Isključeni iz analize	P
Starost	47,5 ± 20,2	49,0 ± 19,6	0,451
Muški pol	172 (75,4)	140 (78,7)	0,446
Komorbiditeti	86 (37,7)	79 (44,4)	0,175
Skor komorbiditeta i polifarmacije	1,4 ± 2,4	1,8 ± 2,6	0,041
Masivna transfuzija eritrocita	8 (3,5)	7 (3,9)	0,822
GKS ≤ 8	54 (23,7)	33 (18,6)	0,221
Laktati > 2mmol/L	98 (43,0)	62 (34,8)	0,095
ISS	21,2 ± 8,4	18,3 ± 8,3	0,001
APACHE II	10,8 ± 6,8	10,2 ± 7,1	0,162
SOFA	21,2 ± 8,4	18,3 ± 8,3	0,002

Vrednosti su n (%) ili srednja vrednost ± SD.

4.2.3. Ishodi lečenja pacijenata uključenih u genetičku analizu

Ishodi lečenja pacijenata sa traumom lečenih u JIL kojima je uzeta krv za genetičku analizu prikazani su u tabeli 47. Od 228 pacijenata koji su uključeni u analizu, 44 (19,3%) je imalo sepsu, od kojih je 25 imalo tešku sepsu, a 24 septički šok. Slično inicijalnoj kohorti, najčešći izvor sepse bila je pneumonija (52,3%) a zatim infekcija krvi (29,5%). Insuficijenciju organa imala je trećina pacijenata (37,3%), dok je MOD zabeležen kod 21,2% pacijenata. Ukupni mortalitet u JIL iznosio je 24,6%. Sepsa je bila uzrok smrti kod 37,5% pacijenata, dok je zbog pneumonije umrlo 8,9% pacijenata. Prosečno vreme provedeno u JIL-u bilo je 11 dana.

Tabela 47. Ishodi lečenja pacijenata uključenih u genetičku analizu

Ishod	n (%)
Sepsa	44 (19,3)
Teška sepsa	25 (56,8)
Septički šok	24 (54,5)
Izvor sepse	
Pneumonija	23 (52,3)
Infekcija krvi	13 (29,5)
Infekcija mokraćnog sistema	2 (4,5)
Infekcija operativnog mesta	2 (4,5)
Abdominalna infekcija	1 (2,3)
Nepoznato	3 (6,8)
Insuficijencija organa	85 (37,3)
MODS	48 (21,2)
Mortalitet u JIL	56 (24,6)
Zbog sepse	21 (37,5)
Zbog traume	27 (48,2)
Zbog pneumonije	5 (8,9)
Ostalo	3 (5,4)
Dani u JIL	11 (11)

4.2.4. Distribucija polimorfizama TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 gena u odnosu na Hardy-Weinberg-ov model ravnoteže

Učestalost recesivnog alela za sve analizirane polimorfizme i p vrednost modela Hardy-Weinberg-ove (HW) ravnoteže, po grupama pacijenata, prikazane su u tabeli 48. Polimorfizam rs1800629 gena TNFA nije bio u HW ravnotezi u grupi traumatizovanih pacijenata koji nisu dobili sepsu ($p = 0,001$), kao i polimorfizam rs3804099 TLR2 gena ($p = 0,046$) i rs4986790 i rs4986791 TLR4 gena ($p < 0,001$). Poslednji polimorfizam je odstupao od HW ravnoteže i u grupi traumatizovanih pacijenata sa sepsom ($p = 0,035$). U grupi zdravih kontrola su svi ispitivani genotipovi polimorfizama gena TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 bili u skladu sa HW ravnotežom.

Tabela 48. Genotipovi polimorfizama TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 gena u odnosu na Hardy-Weinberg-ovu ravnotežu

Gen	Polimorfizam	Dominantni /recesivni alel	Posttraumatska sepsa		Traume bez sepse			Zdrave kontrole	
			MAF	HWE p	MAF	HWE	p	MAF	HWE p
TNFA	rs1800629 (-308)	G/A	0,20	0,200	0,15	0,001		0,11	0,839
	rs361525 (-238)	G/A	0,05	0,749	0,01	0,850		0,03	0,718
LTA	rs909253 (+252)	G/A	0,28	0,791	0,30	0,142		0,27	0,761
TLR2	rs3804099 (+597)	T/C	0,44	0,107	0,46	0,046		0,43	0,534
	rs4696480 (-16934)	T/A	0,49	0,875	0,49	0,665		0,470	0,655
	rs3804100 (+1350)	T/C	0,09	0,500	0,01	0,181		0,06	0,514
TLR4	rs4986790 (+896)	A/G	0,08	0,144	0,04	< 0,001		0,03	0,718
	rs4986791 (+1196)	C/T	0,12	0,035	0,04	0,001		0,05	0,601

MAF, minor allele frequency; HWE, Hardy-Weinberg-ov ekvilibrijum.

4.2.5. Učestalost genotipova i alela polimorfizama TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 gena i njihova povezanost sa nastankom sepse

Učestalost genotipova i alela TNFA (rs1800629 i rs361525), LTA (rs909253), TLR2 (rs3804099, rs4696480 i rs3804100) i TLR4 (rs4986790 i rs4986791) određena je u tri grupe ispitanika: pacijenti sa posttraumatskom sepsom, traumatizovani pacijenti bez sepse i zdrave kontrole. Za svaki polimorfizam računati su unakrsni odnos šansi (UO) i 95% interval poverenja (95%IP) u cilju procene povezanosti genotipova i alela sa nastankom sepse.

4.2.5.1. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs1800629 TNFA gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs1800629 (-308G/A) TNFA gena u tri grupe ispitanika prikazan je u tabeli 49. U sve tri grupe ispitanika najučestaliji je bio GG genotip koji je imalo 65,9% pacijenata sa posttraumatskom sepsom, 75% pacijenata sa traumom bez sepse i 79,2% zdravih kontrola. Genotip GA imalo je 27,3% pacijenata sa posttraumatskom sepsom, 19,6% pacijenata sa traumom bez sepse i 19,8% zdravih kontrola. Homozigot minor alela (AA) je bio najređi i utvrđen je kod 6,8% pacijenata sa sepsom, 5,4% traumatizovanih pacijenata bez sepse i 0,99% zdravih kontrola. Homozigotni genotip (GG) bio je zastupljeniji od heterozigotnog genotipa u sve tri grupe ispitanika.

Od ukupnog broja alela, G alel je bio zastupljen u 79,5% kod pacijenata sa sepsom, 84,8% u grupi pacijenata bez sepse i 88,2% u grupi zdravih kontrola. Ređi alel A je u ove tri grupe ispitanika bio zastupljen sa učestalošću od 20,5%, 15,2% i 10,8%.

Tabela 49. Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs1800629 TNFA gena

		Posttraumatska sepsa		Traume bez sepse		Zdrave kontrole	
		n = 44		n = 184		n = 101	
TNFA rs1800629 (G>A)		n	%	n	%	n	%
Genotipovi	GG	29	65,9	138	75,0	80	79,2
	GA	12	27,3	36	19,6	20	19,8
	AA	3	6,8	10	5,4	1	0,99
	AA+GA	15	34,1	46	25	21	20,8
	GG	29	65,9	138	75	80	79,2
Aleli	G	70	79,5	312	84,8	180	88,2
	A	18	20,5	56	15,2	22	10,8

4.2.5.2. Ascocijacija polimorfizma rs1800629 TNFA gena sa nastankom sepse

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs1800629 TNFA gena poređena je u tri grupe ispitanika i izračunati su UO i 95% IP (tabela 50). Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela rs1800629 polimorfizma TNFA gena sa nastankom sepse. Međutim, u poređenju traumatizovanih pacijenata sa sepsom i zdravih kontrola, A alel je bio značajno povezan sa većom šansom za nastanak sepse.

Tabela 50. Povezanost genotipova i alela polimorfizma rs1800629 TNFA gena i nastanka sepse

TNFA rs1800629		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	GG	ref		ref	
	GA	1,58 (0,74-3,41)	0,327*	1,66 (0,72-3,80)	0,322*
	AA	1,43 (0,37-5,51)	0,705 [†]	8,28 (0,83-82,77)	0,068 [†]
	GA+AA	1,55 (0,77-3,15)	0,301*	1,97 (0,90-4,33)	0,134*
	GG				
Aleli	A	1,43 (0,79-2,59)	0,301*	2,10 (1,07-4,16)	0,047*
	G				

p - Pirsonov Hi kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

[†]Fisher-ov test tačne verovatnoće.

4.2.5.3. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs361525 TNFA gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs361525 TNFA gena u grupama ispitanika prikazan je u tabeli 51. Genotip GG je bio najzastupljeniji i detektovan je kod 90,9% traumatizovanih pacijenata sa sepsom, 97,3% pacijenata bez sepse i 93,1% zdravih kontrola. GA genotip je bio manje zastupljen u ove tri grupe ispitanika (9,1%, 2,7% i 6,9%, redom) dok AA genotip nije bio zastupljen ni u jednoj grupi. Homozigotni genotip (GG) bio je zastupljeniji od heterozigotnog (AA+GA) genotipa u sve tri grupe ispitanika. G alel je posledično bio najzastupljeniji u sve tri grupe ispitanika (95,5%, 98,6% i 96,5%).

Tabela 51. Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs361525 TNFA gena

		Posttraumatska					
		sepsa n = 44		Traume bez sepse n = 184		Zdrave kontrole n = 101	
TNFA rs361525		n	%	n	%	n	%
Genotipovi	GG	40	90,9	179	97,3	94	93,1
	GA	4	9,1	5	2,7	7	6,9
	AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	AA+GA	4	9,1	5	2,7	7	6,9
	GG	40	90,9	179	97,3	94	93,1
Aleli	G	84	95,5	363	98,6	195	96,5
	A	4	4,5	5	1,4	7	3,5

4.2.5.4. Ascocijacija polimorfizma rs361525 TNFA gena sa nastankom sepse

UO i 95% IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs361525 TNFA gena i nastanka sepse prikazani su u tabeli 52. Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela rs361525 polimorfizma TNFA gena sa nastankom sepse.

Tabela 52. Povezanost genotipova i alela polimorfizma rs361525 TNFA gena i nastanak sepse

TNFA rs361525		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	GG	ref		ref	
	GA	3,58 (0,92-13,93)	0,073	1,34 (0,37-4,84)	0,735
	AA	4,48 (0,09-226,7)	1,000 [‡]	2,35 (0,05-120,52)	1,000 [‡]
	GA+AA	3,58 (0,92-13,93)	0,073 [†]	1,34 (0,37-4,84)	0,739 [†]
	GG				
Aleli	A	3,46 (0,91-13,15)	0,075 [†]	1,33 (0,38-4,65)	0,740 [†]
	G				

p - Pirsonov Hi kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

[†]Fisher-ov test tačne verovatnoće.

[‡]Fisher-ov test tačnih verovatnoća sa Haldane-Anscombe korekcijom.

4.2.5.5. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs909253 LTA gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs909253 LTA gena u grupama ispitanika prikazana je u tabeli 53. GA i AA genotipovi su bili zastupljeni sa sličnom učestalošću u sve tri grupe ispitanika, dok je GG genotip bio najređi (6,8%, 6,5% i 6,9%, redom). Heterozigotni genotip bio je učestaliji od homozigotnog genotipa u sve tri grupe ispitanika. Samim tim alel A je bio zastupljeniji od G alela u sve tri grupa ispitanika.

Tabela 53. Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs909253 LTA gena

LTA rs909253		Posttraumatska sepsa		Traume bez sepse		Zdrave kontrole	
		n = 44		n = 184		n = 101	
Genotip		n	%	n	%	n	%
Genotip	GG	3	6,8	12	6,5	7	6,9
	GA	18	40,9	85	46,2	42	41,6
	AA	23	52,3	87	47,3	54	53,5
	GA+AA	41	93,2	172	93,5	96	93,2
	GG	3	6,8	12	6,5	7	6,8
Aleli	G	24	27,3	109	29,6	49	48,5
	A	64	72,7	259	70,4	97	69,0

4.2.5.6. Asocijacija polimorfizma rs909253 LTA gena sa nastankom sepse

UO i 95% IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs909253 LTA gena i nastanka sepse prikazani su u tabeli 54. Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela ovog polimorfizma LTA gena sa nastankom sepse.

Tabela 54. Povezanost genotipova i alela polimorfizma rs909253 LTA gena i nastanka sepse

LTA rs909253		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	AA	ref.		ref.	
	GA	0,80 (0,40-1,59)	0,647*	1,01 (0,48-2,10)	0,862*
	GG	0,94 (0,25-3,63)	1,000 [†]	1,01 (0,24-4,24)	1,000 [†]
	GG+GA	0,82 (0,42-1,58)	0,671*	1,01 (0,50-2,04)	0,862 [†]
	AA				
Aleli	A	0,89 (0,53-1,50)	0,764*	0,74 (0,41-1,38)	0,389*
	G				

p - Pirsonov Hi-kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

[†]Fisher-ov test tačne verovatnoće.

4.2.5.7. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs3804099 TLR2 gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs3804099 TLR2 gena u grupama ispitanika prikazana je u tabeli 55. Genotipovi TT i CT su bili podjednako zastupljeni međusobno kao i između tri grupa ispitanika, dok je CC genotip bio nešto manje zastupljen od prethodna dva genotipa (25%, 25% i 19,8%, redom). Heterozigotni genotip je bio češći od homozigotnog genotipa u svim grupama ispitanika, sa sličnom učestalošću.

Alel T je bio učestaliji od C alela sa podjednakom distribucijom među grupama ispitanika.

Tabela 55. Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs3804099 TLR2 gena

		Posttraumatska sepsa		Traume bez sepsa		Zdrave kontrole	
		n = 44		n = 184		n = 96	
TLR2 rs3804099		n	%	n	%	n	%
Genotipovi	TT	16	36,4	60	32,6	33	34,4
	CT	17	38,6	78	42,4	44	45,8
	CC	11	25	46	25,0	19	19,8
	CT+CC	28	63,6	124	67,4	36	65,5
	TT	16	36,4	60	32,6	33	34,4
Aleli	T	49	55,7	198	53,8	110	57,3
	C	39	44,3	170	46,2	82	42,7

4.2.5.8. Ascocijacija polimorfizma rs3804099 TLR2 gena sa nastankom sepsa

UO i 95% interval poverenja IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs3804099 TLR2 gena i nastanka sepsa prikazani su u tabeli 56. Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela ovog polimorfizma TLR2 gena sa nastankom sepsa.

Tabela 56. Povezanost genotipova i alela polimorfizma rs3804099 TLR2 gena

TLR2 rs3804099		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	TT	ref		ref	
	CT	0,82 (0,38-1,75)	0,740*	0,80 (0,35-1,81)	0,740*
	CC	0,89 (0,38-2,12)	1,000*	1,19 (0,46-3,10)	0,920*
	TT CT+CC	0,85 (0,43-1,68)	0,764*	0,92 (0,44-1,93)	1,000*
Aleli	T C	0,93 (0,58-1,48)	0,841*	1,07 (0,64-1,78)	0,887*

p - Pirsonov Hi-kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

†Fisher-ov test tačne verovatnoće.

4.2.5.9. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs4696480 TLR2 gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs4696480 TLR2 gena u grupama ispitanika prikazana je u tabeli 57. Genotip GA je bio najzastupljeniji u sve tri grupe ispitanika (52,3%, 48,4% i 47,2%, redom), dok su genotipovi TT i AA bili podjednako zastupljeni kako međusobno tako i u odnosu na tri grupe ispitanika. Heterozigotni genotip je bio češći od homozigotnog genotipa u sve tri grupe ispitanika sa sličnom učestalošću. Posledično, i T i A alel su bili podjedno zastupljeni.

Tabela 57. Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs4696480 TLR2 gena

		Posttraumatska sepsa n = 44		Traume bez sepse n = 184		Zdrave kontrole n = 72		
		n	%	n	%	n	%	
TLR2 rs4696480	Genotipovi							
		TT	10	22,7	45	24,5	17	23,6
		TA	23	52,3	89	48,4	34	47,2
		AA	11	25	50	27,2	21	29,2
		AA+TA	34	77,3	139	75,5	55	76,4
	TT	10	22,7	45	24,5	17	23,6	
Aleli	T	43	48,9	179	48,6	68	47,2	
	A	45	51,1	189	51,4	76	52,8	

4.2.5.10. Ascocijacija polimorfizma rs4696480 TLR2 gena sa nastankom sepse

UO i 95% IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs4696480 TLR2 gena i nastanka sepse prikazani su u tabeli 58. Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela ovog polimorfizma TLR2 gena sa nastankom sepse.

Tabela 58. Povezanost alela i genotipova polimorfizma rs4696480 TLR2 gena

TLR2 rs4696480		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	TT	ref.		ref.	
	AT	1,16 (0,51-2,65)	0,887*	1,15 (0,45-2,95)	1,000*
	AA	0,99 (0,38-2,55)	0,823*	0,89 (0,31-2,59)	1,000*
	AA+TA TT	1,10 (0,50-2,40)	1,000*	1,05 (0,43-2,56)	0,920*
Aleli	A T	0,99 (0,62-1,58)	0,920*	0,94 (0,55-1,59)	0,920*

p - Pirsonov Hi-kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

†Fisher-ov test tačne verovatnoće.

4.2.5.11. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs3804100 TLR2 gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs3804100 TLR2 gena u grupama ispitanika prikazana je u tabeli 59. Najzastupljeniji je bio genotip TT u sve tri grupe ispitanika (81,8%, 82,1% i 87,5%), dok je genotip CT bio manje zastupljen (18,2%, 17,9% i 12,5%). Ni jedan od ispitanika nije imao genotip CC. Samim tim je T alel bio češći u odnosu na C alel u sve tri grupe ispitanika. Homozigotni genotip (TT) je bio učestaliji od heterozigotnog genotipa (CT+CC) u sve tri grupe ispitanika.

Tabela 59. Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs3804100 TLR2 gena

TLR2 rs3804100		Posttraumatska					
		sepsa		Traume bez sepse		Zdrave kontrole	
		n = 44		n = 184		n = 96	
		n	%	n	%	n	%
Genotipovi	TT	36	81,8	151	82,1	84	87,5
	CT	8	18,2	33	17,9	12	12,5
	CC	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	CT+CC	8	18,2	33	17,9	12	12,5
	TT	36	81,8	151	82,1	84	87,5
Aleli	T	80	90,9	335	91,0	180	93,8
	C	8	9,1	33	9,0	12	6,2

4.2.5.12. Asocijacija polimorfizma rs3804100 TLR2 gena sa nastankom sepse

UO i 95% IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs3804100 TLR2 gena i nastanka sepse prikazani su u tabeli 60. Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela ovog polimorfizma TLR2 gena sa nastankom sepse.

Tabela 60. Povezanost alela i genotipova polimorfizma rs3804100 TLR2 gena

TLR2 rs3804100		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	TT	ref		ref	
	CT	1,02 (0,43-2,39)	0,862 [‡]	1,56 (0,59-4,13)	0,527 [‡]
	CC	4,19 (0,08-214,99)	1,000 [‡]	2,33 (0,05-119,90)	1,000 [‡]
	TT CT+CC	1,02 (0,43-2,39)	0,862*	1,56 (0,59-4,13)	0,527*
Aleli	T	1,02 (0,45-2,28)	0,862*	1,5 (0,59-3,81)	0,543*
	C				

p - Pirsonov Hi-kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

[‡] Fisherov test tačnih verovatnoća sa Haldane-Anscombe korekcijom.

4.2.5.13. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs4986790 TLR4 gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs4986790 TLR4 gena u grupama ispitanika prikazana je u tabeli 61. Najzastupljeniji je bio genotip AA u sve tri grupe ispitanika (86,4%, 93,5% i 93,1%). Genotip GA je bio manje zastupljen (11,4%, 5,4% i 6,9%) dok je GG bio najređi genotip. Niko od ispitanika u grupi zdravih kontrola nije imao ovaj genotip. Homozigotni genotip je bio češći od heterozigotnog genotipa u svim ispitivanim grupama. A alel je bio učestaliji u odnosu na alel G u sve tri grupe ispitanika.

Tabela 61. Učestalost alela, genotipova polimorfizma rs4986790 TLR4 gena

		Posttraumatska sepsa		Traume bez sepse		Zdrave kontrole	
		n = 44		n = 184		n = 101	
TLR4 rs4986790		n	%	n	%	n	%
Genotipovi	GG	1	2,3	2	1,1	0	0,0
	GA	5	11,4	10	5,4	7	6,9
	AA	38	86,4	172	93,5	94	93,1
	GG+GA	6	13,6	12	6,5	7	6,9
	AA	38	86,4	172	93,5	94	93,1
Aleli	G	6	6,9	14	3,8	7	3,5
	A	81	93,1	354	96,2	195	96,5

4.2.5.14. Ascocijacija polimorfizma rs4986790 TLR4 gena sa nastankom sepse

UO i 95% IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs4986790 TLR4 gena i nastanka sepse prikazani su u tabeli 62. Nije bilo statistički značajne povezanosti genotipova i alela ovog polimorfizma TLR2 gena sa nastankom sepse.

Tabela 62. Povezanost alela i genotipova polimorfizma rs4986790 TLR4 gena

TLR4 rs4986790		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		OR (95% IP)	p	OR (95% IP)	p
Genotipovi	AA	ref.		ref.	
	AG	2,26 (0,73-7,00)	0,172 [†]	1,77 (0,53-5,91)	0,510*
	GG	2,26 (0,20-25,61)	1,000	4,95(0,16-150,58)	0,416 [‡]
	GG+AG	2,26 (0,80-6,41)	0,125	2,12 (0,67-6,72)	0,215
Aleli	G	1,87 (0,70-5,02)	0,241	2,06 (0,67-6,33)	0,221
	A				

p - Pirsonov Hi-kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

[†]Fisher-ov test tačne verovatnoće.

[‡]Fisherov test tačnih verovatnoća sa Haldane-Anscombe korekcijom.

4.2.5.15. Distribucija alela i genotipova polimorfizma rs4986791 TLR4 gena

Učestalost genotipova i alela polimorfizma rs4986791 TLR4 gena u grupama ispitanika prikazana je na tabeli 63. Najčešći genotip u svim ispitivanim grupama bio je CC (81,8%, 92,9% i 90,1%). Homozigotna varijanta genotipa je bila zastupljenija od heterozigotne u sve tri grupe ispitanika, kao i C alel u poređenju sa T alelom.

Tabela 63. Učestalost alela, genotipova polimorfizma rs4986791 TLR4 gena

		Posttraumatska		Traume bez sepse		Zdrave kontrole	
		sepsa n = 44		n = 184		n = 101	
TLR4 rs4986791		n	%	n	%	n	%
Genotipovi	TT	2	4,5	2	1,1	0	0,0
	CT	6	13,6	11	6,0	10	9,9
	CC	36	81,8	171	92,9	91	90,1
	TT+CT	8	18,2	13	7,1	10	9,9
	CC	36	81,8	171	92,9	91	90,9
Aleli	T	10	11,4	15	4,1	10	45,0
	C	78	88,6	353	95,9	192	95,0

4.2.5.16. Asocijacija polimorfizma rs4986791 TLR4 gena sa nastankom sepse

UO i 95% IP za povezanost genotipova i alela polimorfizma rs4986791 TLR4 gena i nastanka sepse prikazani su u tabeli 64. Dok nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji tri različita genotipa, heterozigotna varijanta genotipa ovog polimorfizma bila je značajno povezana sa većom šansom za nastanak sepse (UO 2,92, 95% IP 0,13-7,57, $p = 0,037$). T alel bio je značajno povezan sa većom šansom za nastanak sepse u odnosu na C alel, u poređenju pacijenata sa sepsom i obe kontrolne grupe.

Tabela 64. Povezanost alela i genotipova polimorfizma rs4986791 TLR4 gena

TLR4 rs4986791		Sepsa/Kontrole traume		Sepsa/Kontrole zdrave	
		UO (95% IP)	p	UO (95% IP)	p
Genotipovi	CC	ref.		ref.	
	CT	2,59 (0,98-7,46)	0,099	1,52 (0,51-4,48)	0,561
	TT	4,75 (0,65-34,84)	0,149	10,11 (0,44-229,66)	0,181 [‡]
	CT+TT	2,92 (0,13-7,57)	0,037	2,02 (0,74-5,53)	0,263*
Aleli	T	3,01 (1,31-6,97)	0,011	2,46 (0,98-6,15)	0,083*
	C				

p - Pirsonov Hi-kvadrat test osim ako nije naznačeno drugačije.

*Pirsonov Hi-kvadrat test sa korekcijom po Yates-u.

[†]Fisher-ov test tačne verovatnoće.

[‡]Fisher-ov test tačnih verovatnoća sa Haldane-Anscombe korekcijom.

4.2.6. Multivarijantna analiza kliničkih i genetičkih faktora rizika za nastanak posttraumatske sepse

Nakon bivarijantne analize povezanosti učestalosti genotipova i alela polimorfizama gena TNFA (rs1800629 i rs361525), LTA (rs909253), TLR2 (rs3804099, rs4696480 i rs3804100) i TLR4 (rs4986790 i rs4986791) i nastanka sepse kod pacijenata sa traumom, urađena je multivarijantna logistička regresiona analiza u koju su uključeni prethodno identifikovani značajni genetički prediktori posttraumatske sepse (TLR4 rs4986791), kao i prethodno identifikovani statistički značajni klinički faktori rizika (SOFA skor na prijemu, povreda abdomena, povreda spoljašnjeg omotača tela, teška povreda grudnog koša (AIS_{grudni koš} ≥ 3), sveukupno teške povrede (ISS > 16), i više od 7 dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji) (tabela 65).

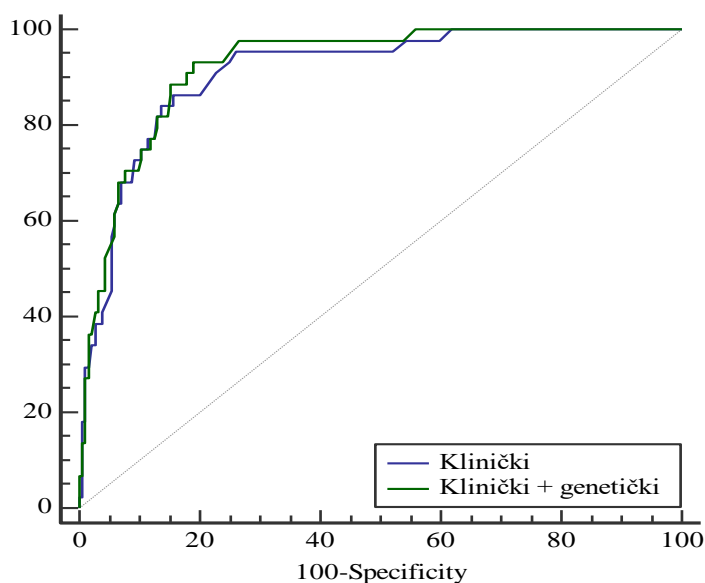
Heterozigotni genotip (CT + TT) polimorfizma rs4986791 (C/T) TLR4 gena je predstavljao značajan faktor rizika za nastanak posttraumatske sepse (UO 5,9, 95%IP 1,5 – 23,0, $p = 0,011$) i nakon korekcije za navedene kliničke faktore rizika.

Klinički faktori koji su preostali značajno povezani sa nastankom posttraumatske sepse nakon uključivanja genetičkih polimorfizama u model, bili su teška povreda grudnog koša (UO 3,29, 95%IP 1,30-8,30, $p = 0,012$), sveukupno teške povrede prema ISS skoru većem od 16 (UO 10,50, 95% IP 1,26-87,76, $p = 0,030$) i više od 7 dana na mehaničkoj ventilaciji (UO 22,77, IP 7,99-64,94, $p < 0,001$).

Tabela 65. Faktori rizika za nastanak posttraumatske sepse

Varijabla	UO (95%IP)	P
SOFA skor na prijemu	1,19 (1,00-1,42)	0,054
Hitna operacija abdomena	3,34 (0,98-11,35)	0,054
Povreda spoljašnjeg omotača tela	1,50 (0,60-3,73)	0,382
AIS _{grudni koš} ≥ 3	3,29 (1,30-8,30)	0,012
ISS ≥ 16	10,50 (1,26-87,76)	0,030
Dani na MV > 7	22,77 (7,99-64,94)	< 0,001
TLR4 rs4986791 (CT + TT vs. CC)	5,86 (1,49-23,03)	0,011
HL-GOF	$\chi^2 = 4,474$; df = 8	0,812
AUC (95%IP)	0,924 (0,887-0,961)	<0,001

U cilju procene značajnosti dodavanja genetičkih faktora rizika za nastanak sepse u prediktivni model, pomoću DeLong metoda je izvršeno poređenje površina ispod ROC kriva za dva modela, od kojih je jedan sadržao samo kliničke faktore rizika a drugi kliničke i genetičke faktore rizika. Rezultati su prikazani na grafikonu 11. Iako je model koji je sadržao samo kliničke faktore rizika za nastanak posttraumatske sepse kod pacijenata pokazao odličnu prediktivnu vrednost u dikriminaciji sepse i neseptičnih stanja, što je pokazano prema površini ispod ROC krive koja je bila veća od 0,90 ($AUC_{\text{klinički faktori}} = 0,913$), dodavanje genetičkih polimorfizama u model povećalo je površinu ispod ROC krive i unapredilo prediktivnu moć modela ($AUC_{\text{klinički+genetički faktori}} = 0,924$) ali bez statističke značajnosti ($p = 0,253$).



Grafikon 11. Površine ispod ROC kriva za modele saci bez genetičkih faktora rizika.

5. DISKUSIJA

Nakon 2700 godina od prvog pominjanja sepse, 40 godina od prvog definisanja sindroma sepse i više od 100 neuspelih kliničkih studija treće faze, tačni patofiziološki mehanizmi uključeni u nastajanje ovog sindroma nisu dovoljno poznati i još uvek se traga za biomarkerima koji bi omogućili diferencijaciju infektivnog od sterilnog zapaljenja (186). Razlog tome je složena interakcija inflamacije, koagulacije i fibrinolize u patofiziologiji sepse, koja ako se ne prepozna na vreme i ne počne sa adekvatnom terapijom brzo prelazi u septični šok, koji se završava smrtnim ishodom kod čak 40-70% pacijenata (187). Zbog toga je sepsa proglašena za hitno medicinsko stanje 2011. godine, a 2012. godine doneta je deklaracija o sprovođenju svetske kampanje u cilju globalnog podizanja svesti o sepsi (188). Da sepsa i danas predstavlja veliku pretnju pokazuje rezolucija o unapređenju prevencije, dijagnoze i kliničkog lečenja sepse koju su Svetska zdravstvena skupština (engl. *World Health Assembly*) i Svetska zdravstvena organizacija (SZO) usvojile u maju 2017. godine i na kojoj je sepsa proglašena za globalni javno-zdravstveni prioritet (189).

Sepsa, koja se često naziva „trovanje krvi” i poistovećuje se sa IK, danas se definiše kao životno-ugrožavajuće stanje sa insuficijencijom organa, uzrokovano neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju. Prisustvo infekcije predstavlja osnovu etiologije sepse i dijagnostikuje se kada postoji suspektna ili potvrđena infekcija, dok hemokultura predstavlja zlatni standard u dijagnozi sepse i omogućava primenu adekvatne antimikrobne terapije (190). Međutim, kod 30% pacijenata izvor infekcije ostaje neustanovljen, a kod čak 50% pacijenata hemokultura bude negativna (191). S obzirom da primarne infekcije krvi, pored pneumonija, predstavljaju vodeći izvor infekcije i da su od svih uzroka sepse povezane sa najvećim mortalitetom i troškovima, jedan od ciljeva ove studije bio je procena epidemioloških karakteristika IK i sepse kod pacijenata sa traumom. To je obuhvatalo procenu incidencije, ishoda i uzročnika IK i sepse i njihovu antimikrobnu rezistenciju, kao i to koje su kliničke karakteristike povezane sa nastankom infekcije krvi i sepse, što je bilo procenjeno u sveobuhvatnom uzorku od 406 trauma pacijenata lečenih u JIL i koji su ispunili uslove za ulazak u studiju.

Adekvatan imunski odgovor neophodan je za odbranu organizma od infektivnih agenasa u toku sepse, kao i zaštitu organa od štetnih produkata oštećenog tkiva i ćelija nakon traume. Brojni mehanizmi imunoinflamacije (oslobađanje citokina, aktivacija neutrofila, monocita, makrofaga i endotelnih ćelija) kao i aktivacija komplementa, sistema koagulacije i fibrinolize uključeni su u odgovor organizma u toku traume i sepse. Urođeni imunski

odgovor predstavlja prvu i najbitniju barijeru u identifikovanju i ograničavanju infektivnog procesa. Njega čine receptori koji prepoznaju infektivne partikule i proinflamatorni i antinflamatorni citokini koji dalje modulišu imunski odgovor. Ovaj imunski odgovor podrazumeva istovremenu aktivaciju proinflamatornih i antiinflamatornih procesa, pri čemu prekomerna aktivacija jednog ili drugog dovodi do MODS i smrti ili pak povećane osetljivosti na infekciju nakon traume kao prvog udarca na imunski sistem. Razlike u imunskom odgovoru donekle su genetski uslovljene, tj. varijacije u genima koji kodiraju receptore i citokine urođenog imunskog odgovora mogu da utiču na njihovu veću ili manju produkciju i veću osetljivost za nastanak infekcije i sepse. Zato je jedan od ciljeva ove studije bila i procena genetičkih faktora rizika za nastanak sepse nakon traume, tj. procena učestalosti osam odabranih polimorfizama gena za TNFA, LTA, TLR2 i TLR4 i njihova asocijacija sa nastankom sepse, kao i doprinos kliničkih i genetičkih faktora rizika za nastanak sepse nakon traume. Ovo je procenjeno u skupu ugnježdene studije slučajeva i kontrola, na 228 srednje i teško povređenih pacijenata kod kojih je bila uzeta krv za genetičku analizu.

Većina pacijenata sa traumom lečenih u JIL predstavljaju osobe u kasnim 40im godinama, muškog pola, sa predominacijom teških povreda (srednja vrednost ISS skora 19,9). Ovakva uzrasna distribucija, kao i veća zastupljenost muškog pola karakteristike su koje su potvrđene u velikom broju studija, bez obzira na razvijenost zemlje, ispitivanu populaciju, i korišćene metode (prospektivna studija ili studija preseka bazirana na podacima iz trauma registara). Brojne studije pokazuju da muškarci čine više od 70% povređenih, da je prosek godina između 30 i 45 i da je srednji trauma skor 15-20 (8, 17, 192). Interesantno je da sa porastom broja godina razlika u polovima je sve manja, odnosno da je više ženskih osoba povređeno u starijim uzrasnim kategorijama (> 80 godina) (193), što se može objasniti činjenicom da su kod mlađih osoba saobraćajne nesreće i povrede na radu dominantni uzrok povreda (veći broj muškaraca vozača i fizičkih radnika), dok su oba pola podjednako izložena padovima u starijoj životnoj dobi. Još jedan razlog može biti i duži životni vek žena i samim tim veća mogućnost povreda u 80tim godinama života.

Vodeći uzrok povreda u našoj studiji bile su saobraćajne nesreće (56,2%), a zatim padovi sa visine (18,2%). U dostupnoj literaturi uzroci povreda su različiti, u zavisnosti od uzrasne kategorije stanovništva i razvijenosti zemlje. Kod starijih od 65 godina padovi su njačešći mehanizam povrede, kao i povrede u slobodno vreme, dok su kod mlađih i osoba srednjeg životnog doba saobraćajne nesreće najčešće (193). Slično je i sa mehanizmima

fatalnih povreda. Tako, u grupi mladih osoba 15-29 godina, saobraćajne nesreće predstavljaju vodeći uzrok smrti, a samoubistvo drugi po redu uzrok smrti, kod osoba srednje dobi, 30-49 godina, saobraćajne nesreće su treći uzrok smrti, a samoubistvo je na petom mestu, dok je kod starijih od 70 godina pad sa sopstvene visine najčešći uzrok povrede. Na globalnom nivou, jednu četvrtinu svih uzroka povreda čine saobraćajne nesreće, dok samoubistvo i fizičko nasilje čine drugu četvrtinu svih uzroka. Znajući da saobraćajne nesreće usmrte 1,2 miliona ljudi godišnje širom sveta, tj. 3242 osobe dnevno, od čega se 90% istih desi u nerazvijenim zemljama sveta (7), neophodno je poboljšanje preventivnih mera u saobraćaju, vođenih epidemiološkim podacima o traumi.

U našoj studiji smrtni ishod u grupi trauma bio je 21,9%, što je slično kao u Švajcarskoj, ali značajno više nego u Koreji (5,6%) (192, 194). Ovo se može objasniti zastupljenošću starijih pacijenata koji su kod nas činili skoro trećinu svih pacijenata (24,1% starijih od 65 godina). Prema dostupnoj literaturi, godine su izdvojene kao najznačajniji nezavisni faktor koji determiniše ishod traume u svim kategorijama trauma skora (192, 195, 196). Razlozi za to su da stariji pacijenti imaju oslabljenu kardio-pulmonalnu rezervu, brojne komorbiditete, u manjoj meri se upućuju u „level-1” opremljene trauma centre i manje se podvrgavaju agresivnoj terapiji (197). Jedna velika studija sprovedena u brojnim JIL u Španiji pokazala je da iako mlađe osobe (≤ 55 godina) u većoj meri zadobijaju teže, takozvane „high-energy” povrede, uzrokovane uglavnom saobraćajnim nesrećama i koje su praćene teškim povredama grudnog koša, abdomena i ekstremiteta, ova grupa pacijenata je imala mortalitet manji od 8%, dok stariji pacijenti (> 75 godina) uglavnom povređeni zbog lakših „low-energy” povreda, zadobijenih usled pada sa sopstvene visine ili kao pešaci u saobraćaju, uglavnom rezultiraju teškim povredama mozga i koagulopatijom i većim procentom smrtnih ishoda (195). U SAD se očekuje da će do 2030. godine 22% stanovništva činiti stare osobe, a neke studije su već objavile značajan trend porasta povreda među starijim osobama (196, 198). Praćenje uzrasne distribucije povređenih je od velikog značaja, jer se sa starenjem populacije očekuje i veći broj starijih pacijenata koji imaju traumu, što značajno otežava lečenje i povećava procenat smrtnih ishoda, s obzirom da ne postoje posebni protokoli adaptirani za starije pacijente sa traumom.

Dostupnost i organizovanost zdravstvene zaštite jedan je od važnih faktora koji su povezani sa mortalitetom usled trauma. U Iranu, na primer, najveći broj smrtnih ishoda se desi pre stizanja u bolnicu, tj. 60% nastane na licu mesta ili u toku transporta pacijenta, mali broj pacijenata (14%) bude transportovano u bolnice, a samo 10% svih povređenih bude

reanimirano od strane obučene lekarske službe (13). Nasuprot tome, u zemljama koje imaju specijalizovane trauma centre prvog nivoa, sa dobro unapređenom trijažom povređenih pacijenata, smrtni ishod je niži i uprkos dužoj hospitalizaciji i opterećenosti takvih centara, odnosno, veći je broj pacijenta otpuštenih sa dobrim ili potpunim oporavkom (199, 200). Takođe je pokazano da socio-ekonomski status pacijenata indirektno utiče na mortalitet tako što najveći broj motorciklista ima niži nivo obrazovanja i niže mesečne prihode, a upravo ova grupa traumatizovanih zadobije najteže povrede u saobraćaju usled češće teške povrede glave praćene smrtnim ishodom (13, 201).

Kada se posmatraju infektivne komplikacije lečenja, 27,3% pacijenata u našoj studiji je dobilo bar jednu epizodu neke bolničke infekcije (BI). To je u skladu sa već pomenutim rezultatima u literaturi da u proseku trećina pacijenata u JIL dobije neku infektivnu komplikaciju. Međutim, ona može da se kreće od 9,2% čak do 47% (53), u zavisnosti od težine traume pacijenata uključenih u studiju i metoda nadzora nad BI (53, 54). S obzirom da je u našoj studiji većina pacijenata bila teško povređena, ovaj procenat infektivnih komplikacija odgovara prethodno navedenom. Od svih BI najčešća je bila pneumonija (43,6%), zatim infekcija krvi (32,5%) pa infekcija mokraćnog sistema (15,4%), što je takođe u skladu sa ostalim studijama koje su se bavile ovom tematikom.

Kumulativna incidencija IK u našem istraživanju bila je 14%, a stopa incidencije 11,8/1000 pacijenata-dana lečenja. Slično tome, kumulativna incidencija IK u studijama koje su za primarni ishod imale IK kod pacijenata sa traumom bila je 15,2% u trauma JIL u SAD (67), dok su se vrednosti kumulativne incidencije u Indiji kretale od 10,6% u trauma centru (202), do 21% u trauma-hirurškoj JIL (203). Većina studija proučavala je učestalost IK kao deo svih BI i dobijeni su različiti rezultati. U SAD, IK je bila treća po redu BI po učestalosti, čineći 9,1%-14% svih BI (204, 205), dok je na drugom mestu u Brazilu sa 19% svih BI (206), a čak peta u Kanadi, gde čini 5% svih infekcija stečenih u bolnici (55). U Srbiji do sada nije bilo podataka o incidenciji IK kod pacijenata sa traumom. Međutim, prema rezultatima studije prevalencije sprovedene 2011. godine u bolnicama Srbije, IK je bila treća po učestalosti BI u JIL, posle infekcije operativnog mesta i infekcija mokraćnog sistema (207).

Od svih IK u našem istraživanju, primarne IK činile su 69,4%, sa stopom incidencije 10,0/1000 CVK-dana, od čega je 21% bilo mikrobiološki potvrđenih IK ($I = 3,0/1000$ CVK-dana) i 48,4% IK nepoznatog porekla. Stope IK udruženih sa vaskularnim kateterom variraju u zavisnosti od preduzetih mera prevencije, ali i u odnosu na definicije koje se koriste u

nadzoru nad IK. Tako se stope incidencije ovih infekcija u nerazvijenim zemljama kreću od 1,6 u adultnoj JIL do 44,6 na 1000 CVK-dana u pedijatrijskoj JIL, u zemljama sa smanjenim resursima (208), dok su u razvijenim zemljama mnogo niže, na primer u Finskoj između 0,4 i 0,9/1000 pacijenata-dana lečenja (209). Osim preventivnih mera, incidencija primarnih IK zavisi i od primenjenih definicija i karakteristika nadzora. Dok neke studije prijavljuju CLABSI prema CDC-jevim definicijama, ostale računaju mikrobiološki potvrđene IK udružene sa vaskularnim kateterom (I3-CVK/PVK), koje se dijagnostikuju pomoću različitih kriterijuma. CLABSI je termin koji se koristi u američkom sistemu nadzora, tj. CDC/NHSN, i označava primarnu IK nastalu kod pacijenta kod kojih je CVK prisutan više od 48h pre pojave simptoma i znakova IK, a koja nije povezana sa infekcijom neke druge lokalizacije. Ključno je, da za dijagnozu CLABSI nije potrebno zasejavanje vrha CVK i mikrobiološka potvrda prouzrokovala. Za razliku od CLABSI, prema definicijama ECDC-ja, da bi se postavila dijagnoza infekcije udružene sa vaskularnim kateterom, ukoliko hemokultura periferne krvi nije bila pozitivna, potrebno je da je urađen neki od mikrobioloških testova, odnosno da je mikroorganizam potvrđen semi-kvantitativnom ili kvantitativnom metodom zasejavanja vrha CVK (kod lokalnih ili sistemskih infekcija udruženih sa vaskularnim kateterom). Ukoliko se radi o infekcijama krvi udruženih sa CVK, potrebno je da je, pored pozitivne hemokulture, isti mikroorganizam potvrđen semi-kvantitativnom ili kvantitativnom metodom u kulturi CVK, ili da je broj istog mikroorganizma 5 puta veći iz krvi uzete iz CVK nego iz periferne vene, ili da postoji diferencijalno vreme pozitivnosti, odnosno da je krv iz CVK postala pozitivna pre krvi iz periferne vene. Posledično, incidencija IK udruženih sa vaskularnim kateterima može biti precenjena ili podcenjena ako se uzimaju u obzir samo prve ili druge definicije IK (210). To može biti slučaj i u našoj studiji ako se posmatraju isključivo primarne IK ili I3-CVK/PVK. U našoj studiji je samo jedna trećina svih IK bila mikrobiološki potvrđena IK povezana sa VK, dok je 95,3% svih pacijenata sa IK bilo izloženo VK duže od dva dana pre znakova IK i one bi po američkim definicijama bile CLABSI. Bez obzira na definiciju koja se koristila, velika većina primarnih IK nad sekundarnim IK (69,4%, naspram 30,6%) ukazuje da je većina ovih infekcija verovatno povezana sa upotrebom VK i da bi uz adekvatnije pridržavanje preventivnih mera veliki broj IK moglo biti sprečeno.

U našem istraživanju, predominantni patogeni izolovani iz uzoraka krvi traumatizovanih pacijenata sa IK bili su Gram-negativni bacili iz roda *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. i *Klebsiella* spp, dok je Gram-pozitivnih bakterija bilo svega 20,8%

pozitivnih uzoraka krvi. Ovakva zastupljenost uzročnika bila je slična i za primarne i za sekundarne IK. Kada su u pitanju traumatizovani pacijenti, veća zastupljenost Gram-negativnih bakterija bila je primećena jedino u studiji u Indiji gde su *Acinetobacter* spp. i *Klebsiella* spp. bili najčešći patogeni (202), dok su u studijama u SAD, Kanadi i Brazilu dominirale Gram-pozitivne bakterije KoNS i *S. aureus* (67, 206). Slično je pokazano i u prethodnim studijama u Srbiji (209). Prema studiji sprovedenoj 2005. godine u Vojno medicinskoj akademiji, u medicinskoj kombinovanoj i medicinsko-hirurškoj JIL, u kojoj je trećina pacijenata bila traumatizovana, Gram-pozitivni mikroorganizmi su bili češći od Gram-negativnih, tj. KNS i *S. aureus* su bili vodeći uzročnici IK (211), što je suprotno našoj studiji gde su *Acinetobacter* spp. i *Pseudomonas* spp. najčešći.

Multirezistencija (MDR), proširena rezistencija (XDR) ili panrezistencija (PDR) uzročnika IK od posebnog su značaja za ishod lečenja kritično obolelih pacijenata u JIL. Naime, JIL spadaju u odeljenja „viskog rizika” kad su u pitanju BI, ne samo zbog visoke incidencije infekcija u odnosu na ostala odeljenja, već i zbog najveće zastupljenosti MDR, XDR pa čak i PDR sojeva bakterija. Prema EUROACT studiji sprovedenoj u 162 odeljenja intenzivne nege u 24 zemlje, čak dve trećine bakterijemija stečenih u JIL je bilo uzrokovano MDR ili XDR sojevima. S obzirom da je multirezistencija postala češća kod Gram-negativnih sojeva bakterija (*Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *Enterobacteriaceae* itd.) (212), koji su češći u JIL zbog brojnih urođenih mehanizama rezistencije na antibiotike i dezificijense i sposobnosti opstanka u nepovoljnim sredinama kroz formiranje biofilma, ne začuđuje velika zastupljenost visoko rezistentnih sojeva upravo u JIL. Najverovatniji razlog velike rasprostranjenosti multirezistentnih Gram-negativnih bakterija kod nas jeste neracionalna upotreba antibiotika, nedostatak opštih i patogen-specifičnih mera prevencije, kao i mali odnos broja medicinskih sestara i pacijenata (engl. *nurse-to-patient ratio*). Ovo je od posebnog značaja u JIL u kojoj povećana upotreba invazivnih procedura omogućava održavanje ovih bakterija, ali i prekomerna upotreba antibiotika u lečenju ovakvih infekcija omogućava selekciju (engl. *selective pressure*) i širenje multirezistentnih klonova.

Rezistencija na lekove poslednjeg izbora u terapiji infekcije uzrokovane određenom bakterijom obično sugerise na multi- ili pan-rezistentnost bakterije, te se ovakvi sojevi bakterija (MRSA, VRE, karbapenem-rezistentne *Enterobacteriaceae* itd.) uzimaju kao markeri rezistencije uzročnika i njihova zastupljenost ukazuje na stepen rasprostranjenosti rezistentnih klonova u nekoj bolnici i mogućnost oslanjanja u terapiji na te antibiotike. Kada smo analizirali markere rezistencije uzročnika IK u našoj studiji, pronašli smo zabrinjavajuće

visok procenat *Enterobacteriaceae* koje su bile rezistentne na cefalosporine treće generacije (100%) i na karbapeneme (66,7%-85,7%), a takođe i visok procenat sojeva *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. rezistentnih na karbapeneme (87,5% i 95,8% rezistentnih sojeva). Veoma slični rezultati primećeni su i na nivou Kliničkog centra Srbije (213) i u centralnoj Srbiji, prema izveštaju CEASAR-a (engl. *Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance*) za 2016. godinu (214). Nasuprot tome, Nacionalna mreža za bezbednost u zdravstvenoj zaštiti (engl. *National Healthcare Safety Network-NHSN*) u SAD i Internacionalni konzorcijum za kontrolu nad bolničkim infekcijama (engl. *International Nosocomial Infection Control Consortiu-NNIC*) (215, 216), kao i razvijene zemlje Evropske mreže za antimikrobnu rezistenciju (engl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network-EARS-Net*) prijavile su znatno manje stope uzročnika rezistentnih na odabrane lekove poslednjeg izbora (217). Prema našem saznanju, u dostupnoj literaturi nema studija o IK kod pacijenata sa traumom u Srbiji, niti u zemljama u region. Ipak, prema izveštajima CEASAR-a za 2016. godinu, stope rezistencije na važne antibiotike u našoj studiji, slične su stopama zemalja jugoistočne Evrope (214).

Kada se posmatraju manje opservacione studije sprovedene u populaciji teško povređenih pacijenata, od 7 studija koje su proučavale IK kod trauma, samo jedna studija u Indiji je prikazala rezistenciju uzročnika IK (202). Slična zastupljenost sojeva *S. aureus* i KNS na meticilin, kao i *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. na karbapeneme je uočena između ovih studija, ali je rezistencija sojeva *Enterococci* na vankomicin i *Enterobacteriaceae* na cefalosporine treće generacije i karbapeneme bila viša u našoj studiji, u poređenju sa studijom sprovedenoj u Indiji. Ovi rezultati su veoma važni na lokalnom nivou jer izbor empirijske terapije zavisi od poznavanja distribucije i rezistencije patogena, što je moguće kroz stalno izveštavanje kliničara o rezultatima nadzora, što se u studijama pokazalo kao veoma efikasno u snižavanju stopa BI (218). Značaj ovih rezultata na nacionalnom nivou takođe postoji jer ukazuju na neophodnost što brže implemetnacije mera za adekvatnu upotrebu antibiotika kao i opštih i patogen-specifičnih mera za prekid transmisije multirezistentnih klonova Gram-negativnih bakterija u JIL.

U praktičnom radu, a i prema preporukama vodiča „Sepsis Surviving” kampanje (engl. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*), kliničari se u ranoj dijagnozi sepse i IK uglavnom oslanjaju na rezultate hemoculture, koja omogućava potvrdu infektivnog naspram neinfektivnog inflamatornog odgovora i optimizaciju empirijske terapije. Ipak, rezultati hemokulture, čak i kad su

zatraženi na vreme, čekaju se i do 48h, dok za svaki sat odlaganja adekvante antimikrobne terapije šansa za mortalitet raste za 10% (116). Zbog toga se u isto vreme traga za karakteristikama pacijenata ili povreda koji se mogu lako ustanoviti na prijemu, a koji mogu biti prediktori nastanka IK i sepse u daljem toku lečenja, što bi pomoglo u selekciji pacijenta koji su u većem riziku za nastanak ovih komplikacija.

Faktori koji su se u našem istraživanju izdvojili kao nezavisni prediktori IK bili su: nivo laktata ≥ 2 mmol/L, viši SOFA skor, primenjena mehanička ventilacija i prisustvo CVK duže od 7 dana. Ovakvi rezultati su u skladu sa rezultatima brojnih drugih studija koje su pokazale da su skorovi težine bolesti na prijemu, kao i produženo trajanje MV i CVK faktori rizika za nastanak IK kod kritično obolelih pacijenata (55, 203, 206).

Laktat je široko prihvaćen marker hipoperfuzije tkiva i njegova dijagnostička vrednost u stratifikaciji rizika za nastanak smrtnog ishoda u raznim sub-populacijama kritično obolelih pacijenata bila je predmet istraživanja brojnih studija (219, 220). Ipak, ove studije su se uglavnom fokusirale na sve pacijente u JIL koji već imaju suspektnu ili potvrđenu sepsu ili septični šok i uglavnom su proučavale mortalitet kao ishod. Samo nekoliko studija je analiziralo laktat u predikciji infekcije. U studiji *Ljungström* i saradnika, koja je za cilj imala procenu prediktivne sposobnosti laktata u dijagnozi bakterijemije u Švedskoj, pokazano je da je nivo laktata bio značajno viši kod pacijenata sa bakterijemijom u poređenju sa pacijentima bez infekcije (2,10 mmol/L, naspram 1,66 mmol/L) i da je laktat podjednako dobar u predikciji bakterijemije kao pojedinačni marker, ali i u kombinaciji sa ostalim biomarkerima (221). Nasuprot tome, *Lin* i saradnici su pokazali da nivo laktata od 19,9 mg/dL (2 mmol/L) ima neznatno bolju dijagnostičku preciznost u predikciji Gram-pozitivne bakterijemije nego prokalcitonin (AUC 0,66 naspram 0,61), ali nižu preciznost u predikciji Gram-negativne bakterijemije (AUC 0,71 vs. 0,79) i sveukupno pozitivne hemokulture (AUC 0,69 naspram 0,72) (222). U našoj analizi prediktora IK, nakon korigovanja logističkog modela za varijable koje nisu bile značajne u univarijantnoj analizi ali mogu imati značajan klinički uticaj na nastanak IK, a to su karakteristike pacijenta (pol i godine), težina traume, hemoragijski šok i teška povreda glave, laktat više nije bio statistički značajan prediktor IK. Ovo može da ukaže na to da je laktat samo pridruženi faktor koji oslikava težinu stanja pacijenta na prijemu što predstavlja indicaciju za plasiranje CVK koji je inače faktor koji je najjače povezan sa nastankom IK.

Kao što je već ustanovljeno u literaturi, IK značajno doprinose povećanom mortalitetu, dužini lečenja i troškovima lečenja kritično obolelih pacijenata u JIL (223, 224). Što se povređenih pacijenata tiče, kod onih koji dobiju sepsu mortalitet iznosi 21,2% u SAD i 75% u Indiji (202, 224). U našoj kohorti traumatizovanih pacijenata, mortalitet pacijenata sa IK iznosio je 45,6%, što je 8,7 puta više nego mortalitet pacijenata bez IK (18,1%). Osim toga, sepsa i dužina boravka u JIL bili su 2,5 i 2,6 puta veći kod pacijenata sa IK. Značajno je napomenuti da je u našoj studiji 66,7% svih IK bilo povezano sa sepsom, pa ostaje nejasno na koji način je IK povezana sa ovim bitnim ishodima, da li kao faktor koji dovodi do nepovoljnog ishoda ili marker težine stanja pacijenta koje vodi u sepsu, organsku disfunkciju i smrt. Ipak, pokazano je da je primarna IK povezana sa većim mortalitetom u poređenju sa abdominalnim i pulmonalnim izvorima sepse (73), što zajedno sa našim rezultatima naglašava značaj prevencije IK kod kritično povređenih pacijenata.

Do sada je objavljen veliki broj studija o epidemiologiji sepse, ali rezultati su krajnje heterogeni. Razlozi za to su, osim izvora podataka o sepsi (klinički ili administrativni podaci), i različite definicije koje su se koristile (neki prijavljuju septikemiju, neki tešku sepsu sa organskom disfunkcijom) (225). Većina ovih studija je koristila takozvani „*claims-based*” način nadzora nad sepsom (administrativne podatke bolnica i to uglavnom ICD-9 kodove koji uključuju dijagnoze od bakterijemije do diseminovane gljivične infekcije), a ne kliničke podatke. Iako su validacione studije pokazale da ovakav način praćenja stopa incidencije i mortaliteta sepse ima veliku senzitivnost, prospektivne studije koje su usledile i koje su koristile kliničke podatke su to opovrgle. Velika nacionalna studija sprovedena u Americi u periodu 2009-2014. godine, koja je obuhvatila 7.801.624 pacijenta i koja je obrađivala kliničke podatke, pokazala je da su stope incidencije, mortaliteta i ishodi sepse stabilni u ovom periodu (226). Kod kliničkih studija takođe postoje ograničenja pri ekstrapolaciji ili generalizovanju tih vrednosti. Pomoću studija prevalencije može da se sagleda učestalost sepse. Ukoliko je dužina preživljavanja nakon sepse i teške sepse povećana, tada će prevalencija biti visoka, čak i kada se incidencija smanjuje. Ako se koriste prospektivne kohortne studije, u njima se uglavnom prate samo pacijenti u JIL, međutim, nisu svi pacijenti sa sepsom smešteni u JIL, jer to zavisi od dostupnosti kreveta, od „*end-of-life support*” strategije i brojnih kulturalnih i ekonomskih faktora, pa tako ta stopa obično potcenjuje stvarnu stopu incidencije sepse. Stopa incidencije sepse procenjena prospektivnim kohortnim studijama predstavlja stopu „lečene” sepse i ne oslikava stvarno opterećenje zdravstvenog sistema ovim sindromom (227). Tako su *Gaieski* i saradnici pokazali da je,

korišćenjem različitih metoda, stopa incidencije sepse 3,5 puta veća ili manja (228). Slično je pokazano i u Švedskoj populacionoj studiji (228). Razlozi za trend povećanja incidencije sepse su i starenje populacije, sve veća virulencija bakterija i rezistencija na antimikrobne agense, kao i veći broj postavljanja dijagnoze sepse kao rezultat kampanja za podizanje svesti o sepsi.

Značaj primarnih IK kao uzroka sepse najbolje se ogleda u odnosu na ishod lečenja. Naime, pacijenti kod kojih je sepsa praćena IK imaju, prema literaturi, lošiji ishod u odnosu na sepsu uzrokovanu pneumonijom ili abdominalnom infekcijom. *Mansur* i *Laupland* su nedavno pokazali da je sepsa uzrokovana infekcijom krvi praćena najvećim mortalitetom i nakon 90 dana, pa čak i nakon godinu dana od otpusta. To pokazuje da se pacijenti sa sepsom povezanom sa IK i nakon otpusta iz JIL suočavaju sa povećanim rizikom za komplikacije, pa i smrtni ishod (73, 74). Nasuprot ovome, *Zahar* i saradnici su pokazali da, iako su u univarijantnoj analizi i primarne i sekundarne infekcije krvi bile češće kod umrlih nego kod preživelih, nakon korekcije za težinu bolesti i ostale parametre od značaja, ni lokalizacija ni uzročnik nisu bili povezani sa rizikom od smrtnog ishoda kod teške sepse (229). Isto su pokazali i *Laupland* i saradnici, koji su u studiji sprovedenoj u multidisciplinarnoj JIL zapazili da je mortalitet viši kod SIRS-a udruženog sa bakterijemijom, nego kod SIRSa bez bakterijemije u univarijantnoj analizi, ali IK se nije pokazao kao nezavisan faktor rizika za nastanak smrtnog ishoda kod pacijenata sa sepsom (230). Sistematski pregled literature koji je obuhvatio 510 studija i 55.854 infekcija je pokazao da infekcije krvi povezane sa CVK, odnosno primarne infekcije krvi, imaju generalno mali rizik od smrtnog ishoda. Ali ipak mortalitet zavisi od uzročnika infekcije (231). Rezultati naše studije su slični, tj. pacijenti koji su imali IK i sepsu imali su bolje preživljavanje, što se može objasniti činjenicom da je za dijagnozu IK potrebna mikrobiološka potvrda i da su sepsu uzrokovane primarnim IK zapravo sepsu kod kojih je hemokultura bila pozitivna, uzročnik infekcije poznat a terapija prilagođena uzročniku.

Ipak, oko 30% svih septičnih ishoda prođe bez utvrđene infekcije, a čak 50% bez pozitivne hemokulture. Prva velika klinička studija o SIRS-u i sepsi je pokazala da je u manje od polovine epizoda sepse mikrobiološki nepotvrđen uzročnik i da to varira od 42% kod pacijenata sa dva od četiri kriterijuma za SIRS do 57% kod pacijenata sa septičnim šokom (232). U velikoj internacionalnoj studiji, *Alberti* i saradnici su pokazali da samo 26,2% pacijenata sa sepsom ima mikrobiološki dokumentovanu infekciju (70). Sa druge strane, studija sprovedena u Španiji 2002. godine je pokazala da više od polovine (64,5%) epizoda

sepsa jeste mikrobiološki potvrđeno (233). U retrospektivnoj studiji iz 2016. godine, kod samo 30% pacijenata sa sepsom je zasejana hemokultura bila pozitivna (234). Ovo je od značaja ne samo sa kliničke tačke gledišta zbog započinjanja adekvatne terapije, već i sa naučne tačke, jer neke studije kao kriterijum za dijagnozu sepse koriste pozitivnu hemokulturu, što dovodi do pristrasnosti izbora.

Istraživanja o faktorima rizika za nastanak posttraumatske sepse u literaturi su prisutna tek od nedavno i ukazuju na kontroverznost rezultata i nedovoljnu istraženost ove oblasti. *Kisat* i saradnici su 2013. godine naveli stanje hipotenzije na prijemu kao nezavisan faktor rizika za nastanak sepse, što takođe kasnije nije bilo potvrđeno (235). Slično je i sa GKS, prijemom u JIL, i upotrebom kristaloida i kolida prilikom reanimacije. Treba istaći da su navedena istraživanja uglavnom bazirana na podacima iz nacionalnih registara za povrede, te i pored prednosti velikog uzorka i dobro definisanim podacima o samoj traumi imaju dosta nedostataka, koji uključuju heterogenost ispitanika zbog uključivanja pacijenata sa različitim težinama povreda, izostanak podataka o prisustvu komorbiditeta kao faktora rizika i nemogućnost procene težine stanja pacijenta na prijemu.

Uprkos navedenim kontroverznim rezultatima pomenutih studija, sve su pokazale da su muški pol, stariji uzrast, vrsta i opsežnost povreda značajni prediktori za nastanak sepse nakon teške traume. *Thornhill* i saradnici su, na osnovu rezultata sistematskog pregleda literature, sve faktore rizika podelio u tri grupe: faktori povezani sa povredom, faktori odbrane domaćina i faktori koji se odnose na klinički odgovor na terapiju (97). Prema ovom sistematskom pregledu, opekotine i penetrantne povrede nose veći rizik za nastanak sepse, zbog velike površine kože kontaminirane bakterijama, kao i zbog povrede šupljih viscelarnih organa. Kod tupe traume, rizik za komplikovanje sepsom zavisi od obima povrede (engl. *trauma load*), intervencija primenjenih za saniranje povreda (npr. splenektomija) i od toga da li je došlo do ruptur ili devaskularizacije šupljih abdominalnih organa. Povreda šupljih viscelarnih organa (engl. *hollow viscus injury*) je retka kod tupih abdominalnih povreda (4-15%) koje su uglavnom praćene povredama solidnih viscelarnih organa, ali su zbog diseminacije bakterija iz digestivnog trakta i dugog perioda između povrede i dijagnoze povezane sa većim rizikom za nastanak infekcije i sepse (236, 237). Od faktora povezanih sa karakteristikama domaćina, uzrast, muški pol, prisustvo komorbiditeta i imunski odgovor predstavljaju glavne faktore rizika. Step en imunskog odgovora na traumu i infekciju zavisi od „trauma load”-a i od genetičkih faktora. Kada su u pitanju faktori povezani sa primenjenim terapijskim merama, do sada je opisana povezanost primene transfuzije krvi i eritrocita,

primene kristaloida i koloida i splenektomije sa nastankom sepse nakon traume. Međutim, imunomodulatorni efekat transfuzije krvi i dalje nije u potpunosti potvrđen. Tako su *Wafaisade* i saradnici u multicentričnoj studiji o posttraumatskoj sepsi sprovedenoj 2011. godine u Nemačkoj, u grupi pacijenata sa multiplom traumom identifikovali masivnu transfuziju eritrocita kao nezavisan faktor rizika za nastanak posttraumatske sepse, što nije potvrđeno u drugim studijama (103). Pokazana je veća učestalost infekcija kod osoba koje su primile transfuziju krvi, dok uticaj sveže smrznute plazme nije dovoljno proučen (97, 238). *In vitro* studija iz 2000. godine je pokazala da i kristaloidi i koloidi izazivaju dozno-zavisnu aktivaciju polimorfonukleara što je praćeno povećanom proizvodnjom reaktivnih vrsta kiseonika odnosno slobodnih radikala i površinsku ekspresiju CD18 limfocita (239), što ipak nije potvrđeno u humanim istraživanjima.

Nekoliko godina u nazad veliki značaj se daje i genetskim varijacijama kao važnom faktoru rizika za nastanak sepse nakon traume, jer se smatra da one utiču na stepen imunskog odgovora u toku traume i/ili infekcije. Naime, danas se smatra da postoje velike interindividualne varijacije u produkciji citokina koje su posledica varijacija u alelima kodirajućih delova gena za citokine. Ove genske varijacije se nazivaju pojedinačni polimorfizmi nuklotida (PPN) i u brojnim studijama je pokazano da igraju važnu ulogu u nastanku virusne, bakterijske i gljivične infekcije, kao i infekcije izazvane parazitima (240). Osim toga, PPN se danas smartaju značajnim genetičkim faktorom rizika za povećanu osetljivost za nastanak sepse nakon traume i potencijalnom metom imunoterapije.

Od 8 analiziranih polimorfizama, naša studija je pokazala da su dva PPN povezana sa većim rizikom za nastanak posttraumatske sepse. To su rs1800629 gena za TNF α i rs4986791 gena za TLR4. Međutim, za rs361525 TNF α , rs909253 LTA, rs3804099, rs4696480 i rs3804100 TLR2 gena i rs4986790 TLR4 gena, nije uočena značajna povezanost. A alel rs1800629 TNF α gena značajno je češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod zdravih kontrola. T alel i CT+TT genotip rs4986791 (1196C/T) TLR4 gena su bili značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod traumatizovanih pacijenata bez sepse, dok je T alel bio značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod zdravih kontrola. PPN rs4986791 gena za TLR4 bio je značajan, kako u univarijantnoj genetičkoj analizi tako i u multivarijantnoj logističkoj regresiji, tj. korigovano za kliničke faktore rizika, težinu traume, tešku povredu grudnog koša i dane provedene na mehaničkoj ventilaciji. Osim toga, iako ne statistički značajno, dodavanje ovog genetičkog

fakora rizika u prediktivni model unapredilo je diskriminativnu moć modela u razlikovanju sepse od SIRS-a kao sterilne inflamacije nakon traume.

Povezanost varijacija gena TNFa i nastanka infekcije i/ili sepse bila je predmet proučavanja brojnih studija u populaciji kritično obolelih pacijenata lečenih u JIL. Međutim rezultati dobijeni u ovako heterogenoj populaciji pacijenata koji imaju brojne komorbiditete, ili su na prijemu imali sepsu kao posledicu vanbolnički stečene infekcije, su krajnje oprečni. Nasuprot tome, u grupi pacijenata koji su u JIL primljeni zbog traume očekuje se manji broj pridruženih bolesti, kao i odsustvo infekcije na prijemu koji bi mogli da utiču na asocijaciju polimorfizama i infektivnog ishoda. Kada se ove studije ograniče na one sprovedene u trauma JIL-u, u većini studija je ustanovljeno da je prisustvo A alela povezano sa povećanim rizikom za nastanak posttraumatske sepse. Najjaču povezanost su pronašli *O'Keefe* i saradnici (UO 4,6 koji je ostao značajan i nakon korekcije za kliničke faktore rizika), što ukazuje na to da je prisustvo A alela povezano sa četvorostruko većim rizikom od nastanka sepse (241). Ova povezanost međutim nije potvrđena u ponovljenoj studiji koja je sprovedena na većem uzorku pacijenata sa traumom (173). Podaci koji takođe idu u prilog pozitivnoj povezanosti TNFA -308 i sepse jesu i rezultati studije *Menges* i saradnika kojima je potvrđena povezanost TNFA -308 A alela i većeg rizika za nastanak sepse, kao i smrtnog ishoda nakon traume kako u originalnom tako i u validacionom setu podataka (242). Studije sprovedene van Evrope i u Americi takođe su potvrdile ovu vrstu povezanosti. U kineskoj populaciji je pokazano postojanje pozitivne povezanosti TNFA -308G/A i rizika za nastanak sepse kroz dominantni genetički model, odnosno nosioci A alela su imali 1,7 puta veći rizik od nastanka sepse (243). Studija u trauma centru u Indiji je pokazala da su nosioci GA i GG genotipa (recesivni model) imali manji rizik od nastanka sepse (UO 0,08 i 4,47) (243). Nasuprot tome, nekoliko studija nije uspelo da potvrdi ovu asocijaciju. *Majestak* je 2002. god. pokazao da nema povezanosti ovog PPN ni sa nastankom sepse ni sa produkcijom citokina (244). U studiji *McDaniel* i saradnika takođe nije uočena značajna povezanost TNFa -308 polimorfizma i nastanka sepse, ni u grupi belaca, kao ni u grupi Afro-Amerikanaca (172).

U našoj studiji sprovedenoj u grupi pacijenata sa teškom traumom, ni GA ni GG genotip nisu bili statistički povezani sa nastankom sepse, iako su pacijenti sa ovim genotipovima imali veću šansu za nastanak iste u toku lečenja u JIL. Međutim, kada su upoređeni aleli, nosioci A alela su imali značajno veći rizik od dobijanja sepse u odnosu na zdrave kontrole (UO 2,1 p=0,047), ali ne i u odnosu na traumatizovane pacijente bez sepse. Jedan od razloga za izostanak značajne asocijacije sepse u odnosu na kontrole iz bolnice može biti to da ovaj PPN nije bio u HW ravnoteži u grupi pacijenata, a jeste u grupi zdravih

kontola i da je zbog selekcije teško povređenih pacijenata ova značajnost izostala. Osim toga, poznato je da je homozigot A alela -308 polimorfizma redak u populaciji (svega 5% osoba bele rase) i u brojnim studijama ni jedan od pacijenata nije imao ovaj genotip. U našoj studiji je čak 6,8% pacijenata sa sepsom, 5,4% kontrola, a samo 0,99% zdravih kontrola imalo AA genotip ovog polimorfizma. Iako je zbog male zastupljenosti homozigota teško ustanoviti povezanost, ona ipak postoji kada su u pitanju zdrave kontrole.

Što se tiče polimorfizma rs361525 TNFA gena na poziciji -238 koji kao posledicu ima prelazak G alela u znatno ređi A alel, samo dve studije su do sada analizirale povezanost ovog polimorfizma sa nastankom sepse u populaciji osoba sa traumom. *Gupta* i saradnici su u kohorti traumatizovanih pacijenata u Indiji pokazali da su nosioci A alela na poziciji -238 imali značajno veći rizik od dobijanja sepse (245). Nasuptor tome, *O'Keefe* i saradnici nisu pronašli povezanost ovog polimorfizma sa nastankom sepse niti sa mortalitetom usled sepse u kohorti od 152 teško povedena pacijenta (241).

U nadi da će se na ovaj način uočiti funkcionalni efekat TNF polimorfizama, u istraživanjima su ovi povezivani polimorfizmi sa stepenom transkripcije gena i produkcijom TNFA i TNFB, ali rezultati i ovih studija su dosta kontradiktorni. *McDaniel* i saradnici su pokazali povezanost TNFA polimorfizma i produkcije TNFA, iako nije uočena statistička značajnost u povezanosti sa nastankom sepse (172). Kada su u pitanju ovakve studije moguće je da pristrasnost izbora utiče na vezu između nivoa citokina i određenog polimorfizma.

Za razliku od TNFA, povezanost polimorfizma rs909253 (252G>A) gena za LTA, prethodno poznatog kao TNF-b/NcO1, i posttraumatske sepse proučavana je samo u nekoliko studija, od kojih je u studijama *Hildebrand*-a i saradnika i *Duan*-a i saradnika, kao i u našoj, nije nađena značajna povezanost u populaciji traumatizovanih pacijenata (246, 247). Međutim, *Majetschak* i saradnici su pronašli da je teška sepsa značajno češća u grupi pacijenata koji su homozigoti za A alel (poznat i kao TNFB2 alel), što su potvrdili tri godine kasnije u još jednoj studiji (248). Oni su ovaj put uočili i povezanost teške sepse i prisustva G alela (TNFB1). *Menges* i saradnici su takođe u dva nezavisna uzorka potvrdili povezanost G alela ovog PPN i nastanka sepse (242).

Prvu i glavnu liniju odbrane od infektivnih agenasa iniciraju i upravljaju TLR receptori, od kojih su TLR2 i TLR4 najznačajniji za prepoznavanje najvećeg broja infektivnih partikula Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija kao i parazita, virusa i gljivica. Dok je TLR4 receptor zadužen uglavnom za partikule gram-negativnih bakterija, TLR2 receptor može da prepozna spektar partikula raznih uzročnika, kako gram pozitivnih

ali i gram negativnih. Ipak, za TLR2 se smatra da su ključni u odbrani od Gram-pozitivnih bakterija, mikobakterija, spiroheta i gljivica (249).

Od 100 i nešto otkrivenih PPN u TLR2 genu, samo 17 se nalazi na trećem kodirajućem egzonu. Odabrana tri PPN su bila predmet naše studije, ali ni jedan nije bio značajno povezan sa sepsom. *Chen* i saradnici su pokazali da je CC genotip polimorfizma T>C (rs3804099) bio značajno povezan sa većim rizikom za nastanak sepse i MODS-a nego TT i TC genotip (250), dok *Bronkhorst* i saradnici nisu detektovali značajnu povezanost ovog PPN i sepse i mortaliteta u grupi od 219 trauma pacijenta (251). Što se rs4696480 T>A polimorfizma tiče, isti autor je pokazao značajnu povezanost TA genotipa ovog PPN i Gram-pozitivne sepse i SIRS-a (251). U našoj studiji bilo je mnogo više Gram-negativnih sepsi. Moguće je da bi stratifikacija prema tipu patogena pokazala drugačije rezultate.

Polimorfizam +1350 (T>C) TLR2 gena nije proučavan u populaciji traumatizovanih pacijenata do sada, ni u svetu ni kod nas. U našoj studiji ovaj polimorfizam nije bio značajno povezan sa posttraumatskom sepsom. Neophodno je da se sprovedu studije sa većim brojem pacijenata da bi se ovaj PPN bolje proučio.

Kao i nekoliko studija pre ove, rezultati naše studije ukazuju na značaj ali i ograničenja studija genetičke analize u proceni povezanosti varijacija gena i nastanka sepse, kao jedne od najčešćih komplikacija traume. Naime, nije uočena povezanost za većinu polimorfizama analiziranih gena koji se smatraju ključnim u modulaciji imunskog odgovora i ishoda posttraumatske sepse. Mogući razlozi za nepostojanje statistički značajne povezanosti polimorfizama i sepse uključuju mali uzorak i posledičnom mogućnošću greške II tipa, stratifikaciju populacije (razlike u distribuciji alela posmatranog gena u populaciji u odnosu na rasu, pol itd.) ili da povezanost pojedinih PPN i kompleksne bolesti kao što je sepsa zaista ne postoji. Malo je verovatno da kompleksan sindrom kao što je sepsa može da bude posledica jednog polimorfizma zbog velikog broja imunoinflamatornih gena uključenih u proces imunoinflamacije kao i velike polimorfnosti genoma. *Wei Gu* i saradnici su pokazali da osam polimorfizama gena za citokine (IL-1b/-1470, IL-1b/-511, IL-1b/-31, IL-4/-589, IL-6/-572, IL-8/-251, IL-10/-819, i TNFa/-308) kada se posmatraju zajedno povećavaju rizik za nastanak sepse u kohorti teško povređenih pacijenata u JIL-u, dok u multivarijantnoj analizi ne doprinose svi nastanku sepse. Osim toga, nosioci četiri i više od navedenih takozvanih „*hyperresponsive*” alela povećava šansu za nastanak sepse za 50% u poređenju sa pacijentima koji su nosioci manje od četiri od ovih rizičnih alela (252).

Najveća prednost naše studije predstavlja sveobuhvatni pristup proceni faktora rizika za nastanak posttraumatske sepse, što je bilo omogućeno uključivanjem epidemioloških,

kliničkih i genetičkih karakteristika pacijenata u finalnu regresionu analizu. Procenjeni su nezavisni faktori rizika za nastanak sepse nakon traume, a takođe je pokazano da dodavanje u model genskih polimorfizama koji su bili značajno povezani sa nastankom sepse (TLR4 rs4986791), unapređuje njegovu prediktivnu moć. Sličnu analizu su do sada sprovedi jedino *Henckaerts* i saradnici, koji su takođe pokazali da polimorfizam TLR4 gena (rs4986790), zajedno sa kliničkim faktorima rizika, značajno doprinosi predikciji bakterijemije i smrtnog ishoda kod kritično obolelih osoba lečenih u JIL (253).

Velika prednost ove studije jeste i dizajn prospektivne kohortne studije u koju je uključen relativno veliki broj pacijenata sa traumom, a koji je omogućio praćenje velikog broja varijabli, od prijema do otpusta pacijenta, i samim tim omogućio procenu uzročno-posledične veze između faktora rizika i ishoda. Aktivni nadzor nad infekcijama u JIL podrazumevao je stalno praćenje bolesnika i rano uočavanje znakova infekcije. To je omogućilo pravovremeno postavljanje dijagnoze sepse, a mogućnost pogrešne dijagnoze svedena na minimum. Uprkos mogućnosti praćenja velikog broja karakteristika i korigovanju prediktivnog modela za moguće pridružene faktore (tzv. konfauding faktore), mogućnost rezidualnog konfaudinga i dalje postoji, pogotovo kada se radi o oboljenju koje u svojoj osnovi ima kompleksnu etiologiju i patogenezu, kao što je sepsa. Nedostatak prospektivne kohortne studije jeste dugo trajanje studije, što je u našem slučaju imalo praktičan značaj u tome da su u međuvremenu modifikovane definicije kako za BI tako i za sepsu.

U analizi povezanosti genskih polimorfizama i sepse sprovedena je ugnježdjena studija slučajeva i kontrola. Ovakav dizajn je izabran jer je pogodan za istraživanja u kojima se procenjuje izloženosti koja je retka ili koja zahteva velike finansijske i ljudske resurse. U ovakvoj studiji se karakteristike od interesa, ili biološki uzorci, prikupljaju na samom početku studije, pre procene ishoda, čime se isključuje mogućnost inverzne kauzalnosti (engl. *reverse causality*), tj. možemo biti sigurni da se radi o faktorima rizika za nastanak oboljenja a ne posledici bolesti. Još jedna prednost ugnježdjene studije slučajeva i kontrola jeste da i oboleli i njihovi parnjaci, tj. kontrole, potiču iz iste kohorte, što omogućava bolju uporedivost ovih grupa. To pokazuje i naša studija, u kojoj, uprkos tome što slučajevi i kontrole nisu bili sparivani („mečovani“) usled malog broja pacijenata sa dostupnim uzorcima krvi, prema rezultatima analize senzitivnosti (engl. *sensitivity analysis*) ipak nije bilo značajne razlike u karakteristikama slučajeva i kontrola. U našem istraživanju smo, u procesu izbora kontrola, koristili „*cumulative density sampling*“ koji se još naziva i „*survivor sampling*“ jer se kontrole biraju na samom kraju praćenja pacijenata, među onima koji nisu dobili oboljenje. Prednost ovakvog odabira kontrola jeste da pojedini članovi ne mogu biti svrstane u grupu

slučajeva, što se može biti slučaj kada se koristi „*incidence density*“ ili „*risk-set*“ metoda odabira kontrola.

Na kraju treba dodati da je dizajn ugnježdene studije slučajeva i kontrola i veoma ekonomičan kada se sprovode studije u kojima se analizira biološki materijal, jer ne zahteva da se svi uzorci analiziraju na samom početku kohortne studije kada se procenjuje izloženost, već se analiziraju samo uzorci osoba koje su dobile ishod koji se prati i odabranih kontrola. Iz navedenog razloga, ove studije imaju široku primenu u studijama asocijacije genetskih varijanti.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Pacijenti sa traumom primljeni u jedinicu intenzivnog lečenja (JIL) su osobe prosečnog uzrasta 48 godina i većina (76,8%) je muškog pola.
2. Najčešći uzrok traume koja zahteva hospitalizaciju u JIL je saobraćajna nesreća (56,2%) praćena tupim povredama više od tri dela tela (64,5%). Najčešći obrazac povređivanja su multiple povrede uz prisustvo povrede mozga (50,5%). Politraumu je imalo 41,9% pacijenata.
3. Najveći broj pacijenata hospitalizovanih u JIL zbog traume ima povredu grudnog koša (66,5%) zatim i glave i vrata (57,6%) ali najteže povređeni deo tela je abdomen. Sveukupno, pacijenti lečeni u JIL imaju teške povrede sa prosečnim trauma skorom $19,9 \pm 8,5$, a trećina pacijenata (27,6%) ima životno-ugrožavajuće povrede.
4. Od svih komplikacija lečenja, infekcija povezana sa zdravstvenom zaštitom (bolnička infekcija) je najčešća, koju dobije više od četvrtine pacijenata (27,3%). Pneumonije i infekcije krvi predstavljaju načešće infekcije stečene u JIL kod pacijenata sa traumom, dok sepsu u toku lečenja dobije 16% pacijenata. Smrtni ishod doživi 22% traumatizovanih pacijenata.
5. Kumulativna incidencija infekcija krvi kod pacijenata sa traumom iznosi 14% a stopa incidencije 11,8 na 1000 pacijenata-dana lečenja. Od svih epizoda infekcija krvi, 69,4% su primarne infekcije krvi, od kojih 21% predstavljaju infekcije krvi povezane sa vaskularnim kateterom. Kod 30,6% pacijenata se razvila sekundarna infekcija krvi kao posledica diseminacije uzročnika sa primarne lokalizacije u krv, najčešće iz respiratornog trakta (68,4%).
6. Najčešći uzročnici infekcija krvi kod pacijenata sa traumom su Gram-negativne bakterije, od kojih *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. i *Klebsiella* spp. čine 71% svih izolata. Većina navedenih prouzrokovaca infekcija krvi je rezistentna na cefalosporine treće generacije i karbapeneme.
7. Infekcije krvi kod pacijenata sa traumom su povezane sa većim procentom sepse, insuficijencije organa, smrtnim ishodom i dužinom lečenja u JIL. Faktori rizika za nastanak infekcije krvi kod pacijenata sa traumom su vrednost laktata na prijemu $\geq 2\text{mmol/L}$, viši SOFA skor na prijemu, više od 7 dana nošenja CVK i više od 7 dana na mehaničkoj ventilaciji.

8. Kumulativna incidencija sepse kod pacijenata sa traumom iznosi 16%, a stopa incidencije 15,7 na 1000 pacijenata-dana lečenja.
9. Pneumonije (47,7%) i infekcije krvi (27,7%) predstavljaju najčešći izvor infekcije kod traumatizovanih pacijenata sa sepsom.
10. Samo polovina pacijenata sa sepsom ima pozitivnu hemokulturu, a najčešći mikroorganizmi izolovani iz krvi pacijenata sa sepsom su *Acinetobacter* spp. (27,7%) i *K. pneumoniae* (14,9%).
11. Insuficijencija organa, multipla organska insuficijencija i smrtni ishod su značajno češći kod pacijenata koji dobiju posttraumatsku sepsu. Faktori rizika koji doprinose nastanku sepse kod pacijenata sa traumom su viši SOFA skor na prijemu, hitna operacija abdomena, povreda spoljašnjeg omotača tela, teška povreda grudnog koša, trauma skor veći od 16 i više od 7 dana na mehaničkoj ventilaciji.
12. Pacijenti sa traumom koji u toku lečenja dobiju sepsu imaju značajno kraće prosečno vreme preživljavanja (25,3 dana) u odnosu na pacijente koji dobiju infekciju krvi (30,3 dana) ili neku drugu bolničku infekciju a koje nisu bile praćene sepsom (35,9 dana). Značajno kraće preživljavanje (13,1 dan) su imali pacijenti koji su u toku lečenja dobili sepsu koja je bila povezana sa infekcijom iz nekog drugog izvora nego pacijenti koji su u toku lečenja dobili sepsu koja je bila povezana sa infekcijom krvi (28,9 dana).
13. Distribucija alela polimorfizma rs1800629 TNFA gena značajno se razlikuje između pacijenata sa posttraumatskom sepsom i zdravih kontrola. A alel ovog polimorfizma je značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod zdravih kontrola, dok ne postoji razlika u distribuciji genotipova ovog polimorfizma između te dve grupe ispitanika.
14. Polimorfizam rs4986791 (1196C/T) TLR4 gena značajno je povezan sa nastankom sepse kod pacijenata sa traumom.
 - T alel i CT+TT genotip su značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod traumatizovanih pacijenata bez sepse.
 - T alel je značajno češći kod pacijenata sa posttraumatskom sepsom nego kod zdravih kontrola, dok ne postoji razlika u distribuciji genotipova između ove dve grupe ispitanika.
15. CT+TT genotip polimorfizma rs4986791 TLR4 gena predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak posttraumatske sepse. Traumatizovani pacijenti sa CT+TT

genotipom ovog polimorfizma imaju 5,8 puta veću šansu da dobiju sepsu u odnosu na pacijente koji imaju CC genotip.

16. Ne postoji razlika u učestalosti genotipova i alela polimorfizama rs1800629 (-308G/A) i rs361525 (-238G/A) TNFA gena, rs909253 (252G/A) LTA gena, rs3804099 (597G/A), rs4696480 (-16934T/A) i rs3804100 (1350T/C) TLR2 gena i rs4986790 (896A/G) TLR4 gena između traumatizovanih pacijenata sa sepsom i traumatizovanih pacijenata bez sepse.
17. Ne postoji razlika u učestalosti genotipova i alela polimorfizama rs361525 (-238G/A) TNFA gena, rs909253 (252G/A) LTA gena, rs3804099 (597G/A), rs4696480 (-16934T/A) i rs3804100 (1350T/C) TLR2 gena i rs4986790 (896A/G) TLR4 gena između traumatizovanih pacijenata sa sepsom i zdravih kontrola.
18. Od kliničkih faktora rizika, teška povreda grudnog koša, ISS \geq 16 i više od 7 dana na mehaničkoj ventilaciji su ostali značajni faktori rizika za posttraumatsku sepsu nakon uključivanja genetičkih faktora u model.

7. LITERATURA

1. Čeramilac A. Opšta i specijalna patologija mehaničke traume. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. 1986.
2. Baker SP, O'Neill B, Karpf RS. The injury fact book. Lexington, MA, Lexington Books. 1984.
3. Maksimović Ž. Hirurgija. Medicinski fakultet, CIBID. 2008.
4. Institut za javno zdravlje Srbije. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema-deseta revizija (MKB-10). Beograd. 2010.
5. Begg S, Tomijima N, Vos T, Mathers C. Global burden of injury in the year 2000: an overview of methods. Geneva, World Health Organization. 2002.
6. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. The journal of trauma and acute care surgery. 2014;77(5):780-6.
7. World Health Organization. Injuries and violence: the facts 2014. Dostupno na: http://appswhoint/iris/bitstream/10665/149798/1/9789241508018_engpdf?ua=1&ua=1&ua=1
8. 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;9:226.
9. Murray CL, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. Lancet. 1997;349:1498-504.
10. The American Association for the Suregery of Trauma. Traumatic Brain Injury in the United States: A Report to Congress. Centers for Disease Control and Prevention. 1999.
11. Institute of public health of Serbia. Health statistical yearbooks of Republic of Serbia 2007-2016. Dostupno na: <http://www.batutorgrs/indexphp?content=77>.
12. Henley G, Harrison JE. Injury deaths, Australia 2004—05. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare. 2009.
13. Sadeghi-Bazargani H, Ayubi E, Azami-Aghdash S, Abedi L, Zemestani A, Amanati L, et al. Epidemiological Patterns of Road Traffic Crashes During the Last Two Decades in Iran: A Review of the Literature from 1996 to 2014. Archives of trauma research. 2016;5(3):e32985.
14. van Beeck EF, van Roijen L, Mackenbach JP. Medical costs and economic production losses due to injuries in the Netherlands. The journal of trauma and acute care surgery. 1997;42(6):1116-23.

15. British Medical Association. Injury prevention BMA. 2001.
16. Kreisfeld R, Newson R, Harrison J. Injury death, Australia 2002. Injury research and statistics Series no. 23. Adelaide: Australian Institute of Health and Welfare. 2004.
17. Curtis K, Caldwell E, Delprado A, Munroe B. Traumatic injury in Australia and New Zealand. Australasian emergency nursing journal : AENJ. 2012;15(1):45-54.
18. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. American journal of public health. 2000;90(4):523-6.
19. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization. 2002.
20. Jankovic S, Vlajinac H, Bjegovic V, Marinkovic J, Sipetic-Grujicic S, Markovic-Denic L, et al. The burden of disease and injury in Serbia. European journal of public health. 2007;17(1):80-5.
21. Sikand M, Williams K, White C, Moran CG. The financial cost of treating polytrauma: implications for tertiary referral centres in the United Kingdom. Injury. 2005;36(6):733-7.
22. Deitch EA, Dayal SD. Intensive care unit management of the trauma patient. Critical care medicine. 2006;34(9):2294-301.
23. Trunkey D. Issues in trauma care. In: JH D, editor. Clinical Surgery. St. Louis: Mosby; 1987
24. Goris RJ, Draaisma J. Causes of death after blunt trauma. The Journal of trauma. 1982;22(2):141-6.
25. Allgower M, Durig M, Wolff G. Infection and trauma. The Surgical clinics of North America. 1980;60(1):133-44.
26. Prin M, Li G. Complications and in-hospital mortality in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013. Injury epidemiology. 2016;3(1):18.
27. Ang DN, Rivara FP, Nathens A, Jurkovich GJ, Maier RV, Wang J, et al. Complication rates among trauma centers. Journal of the American College of Surgeons. 2009;209(5):595-602.
28. Mondello S, Cantrell A, Italiano D, Fodale V, Mondello P, Ang D. Complications of trauma patients admitted to the ICU in level I academic trauma centers in the United States. BioMed research international. 2014;2014:473419.
29. de Jongh MA, Bosma E, Leenen LP, Verhofstad MH. Increased consumption of hospital resources due to complications: an assessment of costs in a level I trauma center. The Journal of trauma. 2011;71(5):E102-9.

30. Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Complication-associated mortality following trauma: a population-based observational study. *Archives of surgery*. 2012;147(2):152-8.
31. Wenzel RP, Streed SA. Surveillance and use of computers in hospital infection control. *The Journal of hospital infection*. 1989;13(3):217-29.
32. Marković-Denić Lj, Šuljagić V. Nosocomial infections surveillance. *Vojnosanit pregl*. 2006;63(8):749-53.
33. Wilson AP, Kiernan M. Recommendations for surveillance priorities for healthcare-associated infections and criteria for their conduct. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67 Suppl 1:i23-8.
34. Safdar N, Anderson DJ, Braun BI, Carling P, Cohen S, Donskey C, et al. The evolving landscape of healthcare-associated infections: recent advances in prevention and a road map for research. *Infection control and hospital epidemiology*. 2014;35(5):480-93.
35. Mitchell BG, Russo PL. Preventing healthcare-associated infections: the role of surveillance. *Nursing standard*. 2015;29(23):52-8.
36. Hebden JN. Rationale for accuracy and consistency in applying standardized definitions for surveillance of health care-associated infections. *American journal of infection control*. 2012;40(5 Suppl):S29-31.
37. Garner JS BJ, Schecler WE, Maki DG, Brachman PS. Surveillance of nosocomial infections. In: *Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infections*, Atlanta, Center for Disease Control, 1970. Chicago American Hospital Association. 1971.
38. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control*. 1988;16(3):128-40.
39. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606-8.
40. Horan T, Gaynes R. Surveillance of nosocomial infections. In: CG M, editor. *Hospital Epidemiology and Infection Control* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 1659-89.
41. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
42. Gould C, Allen-Bridson K, Horan T. Surveillance definitions for urinary tract infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(8):1288-9; author reply 9.

43. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc_identifyinghais_nhsncurrentpdf. January 2017.
44. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_currentpdf January 2017.
45. Drndarevic D, Jankovic S. Definitions of hospital infections. Manuel No. 1. Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, 2008 (in Serbian) Dostupno na: <http://www.batutorgrs/download/izdvajamo/Bolnicke%20infekcije%20definicijepdf> 2008.
46. Markovic-Denic Lj. Nadzor nad bolničkim infekcijama u Srbiji. KVALITET - IMS, STANDARDIZACIJA I METROLOGIJA 9. 2009.
47. Markovic-Denic Lj. Studies of prevalence in surveillance of hospital-acquired infections. Med Pregl. 2011;64(7-8):353-6.
48. Markovic-Denic L, Suljagic V, Mijovic B, Dragovac G, Djordjevic Z. Health care associated infections – definitions. Ministry of Health of Republic Serbia, Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, 2017 (in Serbian). Dostupno na: <http://www.batutorgrs/download/aktuelno/Bolnicke%20infekcije%20definicijepdf>.
49. Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual. Dostupno na: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/1psc_overviewcurrentpdf.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Dostupno na: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0512-TED-PPS427HAI-antimicrobial-use-protocolpdf>. 2012.
51. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. Lancet. 2003;361(9374):2068-77.
52. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russell BS, Miller PJ, Ponce de Leon S, et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. Infection control : IC. 1983;4(5):371-5.
53. Appलगren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindslev L, Ransjo U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2001;45(6):710-9.

54. Pories SE, Gamelli RL, Mead PB, Goodwin G, Harris F, Vacek P. The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Archives of surgery*. 1991;126(1):97-9.
55. Papia G, McLellan BA, El-Helou P, Louie M, Rachlis A, Szalai JP, et al. Infection in hospitalized trauma patients: incidence, risk factors, and complications. *The Journal of trauma*. 1999;47(5):923-7.
56. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Nehman S, Tracy JK, Scalea TM. Impact of obesity in the critically ill trauma patient: a prospective study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(4):533-8.
57. Lustenberger T, Turina M, Seifert B, Mica L, Keel M. The Severity of Injury and the Extent of Hemorrhagic Shock Predict the Incidence of Infectious Complications in Trauma Patients. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2009;35(6):538-46.
58. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine*. 2016;42(12):1980-9.
59. Mathur P. Infections in traumatised patients: a growing medico-surgical concern. *Indian journal of medical microbiology*. 2008;26(3):212-6.
60. Bell TM, Bayt DR, Siedlecki CB, Stokes SM, Yoder J, Jenkins P, et al. Infectious complications in obese patients after trauma. *The Journal of surgical research*. 2016;204(2):393-7.
61. Demetriades D, Scalea TM, Degiannis E, Barmparas G, Konstantinidis A, Massahis J, et al. Blunt splenic trauma: splenectomy increases early infectious complications: a prospective multicenter study. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(1):229-34.
62. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-HCAI_ICU_3_0pdf 2016.
63. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(6):501-9.
64. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four

European countries: literature- and registry-based estimates. *The Journal of hospital infection*. 2009;72(2):97-103.

65. Wallace WC, Cinat M, Gornick WB, Lekawa ME, Wilson SE. Nosocomial infections in the surgical intensive care unit: a difference between trauma and surgical patients. *The American surgeon*. 1999;65(10):987-90.

66. El-Masri MM, Joshi M, Hebden J, Korniewicz DM. Use of the injury severity score to predict nosocomial bloodstream infections among critically ill trauma patients. *AACN clinical issues*. 2002;13(3):367-72.

67. El-Masri MM, Hammad TA, McLeskey SW, Joshi M, Korniewicz DM. Predictors of nosocomial bloodstream infections among critically ill adult trauma patients. *Infection control and hospital epidemiology*. 2004;25(8):656-63.

68. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Critical care medicine*. 2009;37(7):2167-73; quiz 80.

69. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology*. 2000;21(1):12-7.

70. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002;28(2):108-21.

71. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53.

72. Timsit JF, Laupland KB. Update on bloodstream infections in ICUs. *Current opinion in critical care*. 2012;18(5):479-86.

73. Mansur A, Klee Y, Popov AF, Erlenwein J, Ghadimi M, Beissbarth T, et al. Primary bacteraemia is associated with a higher mortality risk compared with pulmonary and intra-abdominal infections in patients with sepsis: a prospective observational cohort study. *BMJ open*. 2015;5(1):e006616.

74. Laupland KB, Zygun DA, Doig CJ, Bagshaw SM, Svenson LW, Fick GH. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive care medicine*. 2005;31(2):213-9.

75. Goncalves-Pereira J, Pova PR, Lobo C, Carneiro AH. Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-

acquired sepsis study (SACiUCI study). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(3):242-8.

76. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive care medicine*. 2006;32(12):2077.

77. German Sepsis Society. Sepsis history. [web] <http://wwwsepsis-gesellschaftde/DSG/Englisch/Disease+pattern+of+Sepsis/Sepsis+History>.

78. Shorter E. Ignaz Semmelweis: The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever. *Med Hist*. 1984;28(3):334.

79. Pasteur L. On the extension of the germ theory to the etiology of certain common diseases. Ernst HC. (translation). <https://ebooksadelaideuau/p/pasteur/louis/exgerm/completehtml> 1980.

80. Bantock GG. The Modern Doctrine of Bacteriology, or the Germ Theory of Disease. *British medical journal*. 1899;1(1997):846-8.

81. Budelmann G. [Hugo Schottmuller, 1867-1936. The problem of sepsis]. *Der Internist*. 1969;10(3):92-101.

82. Thomas L. Germs. *The New England journal of medicine*. 1972;287(11):553-5.

83. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Critical care medicine*. 1989;17(5):389-93.

84. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.

85. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical care medicine*. 1997;25(2):372-4.

86. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.

87. Institut za Javno Zdravlje Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Sepsa, teška sepsa i septički šok. Beograd, 2013. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaPrevencijuDijagnostikuiLecenjeSepseTeskeSepseiSepticnogSokapdf>.

88. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1793-800.
89. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
90. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
91. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical care*. 2016;20(1):210.
92. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1656-62.
93. Seventieth World Health Assembly. Improving the Prevention, Diagnosis and Clinical Management of Sepsis. Dostupno na: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf
94. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(3):259-72.
95. Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, Lanbeck P, Christensson B, Linder A. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open forum infectious diseases*. 2016;3(4):ofw207.
96. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):589-96.
97. Thornhill R, Strong D, Vasanth S, Mackenzie I. Trauma sepsis. *Trauma*. 2010;12(1):31-49.
98. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama*. 2014;312(1):90-2.
99. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.

100. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine*. 1992;20(6):864-74.
101. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Critical care medicine*. 2004;32(11):2234-40.
102. Ingraham AM, Xiong W, Hemmila MR, Shafi S, Goble S, Neal ML, et al. The attributable mortality and length of stay of trauma-related complications: a matched cohort study. *Annals of surgery*. 2010;252(2):358-62.
103. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Critical care medicine*. 2011;39(4):621-8.
104. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Archives of surgery*. 2005;140(5):432-8; discussion 8-40.
105. Chalfin DB, Holbein ME, Fein AM, Carlon GC. Cost-effectiveness of monoclonal antibodies to gram-negative endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis in ICU patients. *Jama*. 1993;269(2):249-54.
106. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(9):2316-23.
107. Torio CM MB. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.jsp>
108. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *Jama*. 1995;274(4):338-45.
109. Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Critical care medicine*. 2000;28(11):3599-605.
110. Brett SJ. Late mortality after sepsis. *Bmj*. 2016;353:i2735.
111. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V, Chang CH, Fine M, Yende S. Proportion and Cost of Unplanned 30-Day Readmissions After Sepsis Compared With Other Medical Conditions. *Jama*. 2017;317(5):530-1.

112. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *Bmj*. 2016;353:i2375.
113. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(11):4851-63.
114. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Critical care*. 2014;18(6):596.
115. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(2):284-8.
116. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1589-96.
117. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Critical care*. 2010;14(3):R83.
118. Brochner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2009;17:43.
119. Winterborn RJ, Cook TA. *The Pathophysiology of Severe Trauma*. Surgery (Oxford). 2003;21(9):240a-e.
120. Djordjevic D, Surbatovic M, Ugrinovic D, Radakovic S, Jevdjic J, Filipovic N, et al. [New aspects of sepsis pathophysiology in critically ill]. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(1):58-68.
121. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014;384(9952):1455-65.
122. Lakhani SA, Bogue CW. Toll-like receptor signaling in sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2003;15(3):278-82.
123. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:165974.

124. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007;38(12):1336-45.
125. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Annals of internal medicine*. 1993;119(8):771-8.
126. Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E. Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology*. 2012;117(2):411-6.
127. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-43.
128. 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(2):565-75.
129. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Critical care medicine*. 2000;28(9 Suppl):S4-8.
130. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Critical care medicine*. 1996;24(7):1125-8.
131. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(2):138-50.
132. Loisa P, Rinne T, Laine S, Hurme M, Kaukinen S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(3):319-25.
133. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36(6):691-709.
134. Taylor JV, Gordon LE, Hall H, Heinzelmann M, Polk HC, Jr. Differences between bacterial species shown by simultaneous assessment of neutrophil phagocytosis and generation of reactive oxygen intermediates in trauma patients. *Archives of surgery*. 1999;134(11):1222-7; discussion 7-8.
135. Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, Windsor AJ, Dickson RA, Bellamy MC. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive care medicine*. 2000;26(8):1076-81.
136. Ayala A, Ertel W, Chaudry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes. *Shock*. 1996;5(2):79-90.

137. Jira M, Polacek V, Strejcek J, Fara M, Konigova R. Natural killer cell activity following thermal injury. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 1988;22(2):131-3.
138. Hotchkiss RS, Schmiege RE, Jr., Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Critical care medicine*. 2000;28(9):3207-17.
139. Egger G, Burda A, Mitterhammer H, Baumann G, Bratschitsch G, Glasner A. Impaired blood polymorphonuclear leukocyte migration and infection risk in severe trauma. *The Journal of infection*. 2003;47(2):148-54.
140. Adams JM, Hauser CJ, Livingston DH, Lavery RF, Fekete Z, Deitch EA. Early trauma polymorphonuclear neutrophil responses to chemokines are associated with development of sepsis, pneumonia, and organ failure. *The Journal of trauma*. 2001;51(3):452-6; discussion 6-7.
141. Napolitano LM, Campbell C. Polymicrobial sepsis following trauma inhibits interleukin-10 secretion and lymphocyte proliferation. *The Journal of trauma*. 1995;39(1):104-10; discussion 10-1.
142. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(13):2581-90.
143. Osuchowski MF, Craciun F, Weixelbaumer KM, Duffy ER, Remick DG. Sepsis chronically in MARS: systemic cytokine responses are always mixed regardless of the outcome, magnitude, or phase of sepsis. *Journal of immunology*. 2012;189(9):4648-56.
144. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*. 2007;170(5):1435-44.
145. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(3):260-8.
146. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(6):1491-501.
147. Morris AC, Simpson AJ, Walsh TS. Hyperinflammation and Mediators of Immune Suppression in Critical Illness. In: JL V, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 135-44.

148. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *The New England journal of medicine*. 1988;318(12):727-32.
149. Giannoudis PV, van Griensven M, Tsiridis E, Pape HC. The genetic predisposition to adverse outcome after trauma. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2007;89(10):1273-9.
150. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome research*. 1998;8(12):1229-31.
151. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene*. 1999;234(2):177-86.
152. Sutherland AM, Walley KR. Bench-to-bedside review: Association of genetic variation with sepsis. *Critical care*. 2009;13(2):210.
153. Hildebrand F, Mommsen P, Frink M, van Griensven M, Krettek C. Genetic predisposition for development of complications in multiple trauma patients. *Shock*. 2011;35(5):440-8.
154. Nedospasov SA, Shakhov AN, Turetskaya RL, Mett VA, Azizov MM, Georgiev GP, et al. Tandem arrangement of genes coding for tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta) in the human genome. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 1986;51 Pt 1:611-24.
155. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *The Journal of experimental medicine*. 1993;177(2):557-60.
156. Gong MN, Zhou W, Williams PL, Thompson BT, Pothier L, Boyce P, et al. -308GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome. *The European respiratory journal*. 2005;26(3):382-9.
157. Surbatovic M, Grujic K, Cikota B, Jevtic M, Filipovic N, Romc P, et al. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *Journal of critical care*. 2010;25(3):542 e1-8.
158. Li N, Liu R, Zhai H, Li L, Yin Y, Zhang J, et al. Polymorphisms of the LTA gene may contribute to the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(3):e92272.
159. Messer G, Spengler U, Jung MC, Honold G, Blomer K, Pape GR, et al. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron

of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production. *The Journal of experimental medicine*. 1991;173(1):209-19.

160. Gordon AC, Lagan AL, Aganna E, Cheung L, Peters CJ, McDermott MF, et al. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study. *Genes And Immunity*. 2004;5:631.

161. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):985-92.

162. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, et al. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *Journal of immunology*. 1999;162(7):3749-52.

163. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nature reviews Microbiology*. 2005;3(1):36-46.

164. Schurr JR, Young E, Byrne P, Steele C, Shellito JE, Kolls JK. Central role of toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Infection and immunity*. 2005;73(1):532-45.

165. Schroder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *The Lancet Infectious diseases*. 2005;5(3):156-64.

166. Elkilany A, Zeljic K, Surbatovic M, Djordjevic D, Magic Z, Bozic B. Toll-like receptors (TLR) 2, 3, and 4 gene polymorphisms in critically ill patients. *Arch Biol Sci*. 2015;67(1):261-73.

167. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999;11(4):443-51.

168. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature genetics*. 2000;25(2):187-91.

169. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(10):1522-5.

170. Barber RC, Aragaki CC, Rivera-Chavez FA, Purdue GF, Hunt JL, Horton JW. TLR4 and TNF-alpha polymorphisms are associated with an increased risk for severe sepsis following burn injury. *Journal of medical genetics*. 2004;41(11):808-13.

171. Ahmad-Nejad P, Denz C, Zimmer W, Wacker J, Bugert P, Weiss C, et al. The presence of functionally relevant toll-like receptor polymorphisms does not significantly correlate with development or outcome of sepsis. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2011;15(9):645-51.
172. McDaniel D, Hamilton J, Brock M, May W, Calcote L, Tee LY, et al. Molecular analysis of inflammatory markers in trauma patients at risk of postinjury complications. *The Journal of trauma*. 2007;63(1):147-57; discussion 57-8.
173. Shalhub S, Junker CE, Imahara SD, Mindrinos MN, Dissanaik S, O'Keefe GE. Variation in the TLR4 gene influences the risk of organ failure and shock posttrauma: a cohort study. *The Journal of trauma*. 2009;66(1):115-22; discussion 22-3.
174. Greenspan L, McLellan BA, Greig H. Abbreviated Injury Scale and Injury Severity Score: a scoring chart. *The Journal of trauma*. 1985;25(1):60-4.
175. Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU: a review. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(4):467-78.
176. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
177. Bizmarevic M MS, Lekovski V, Mirkovic D, Stankovic N, Trifunovic B. Acute pancreatitis: assessment of severity and outcome. *Timocki medicinski glasnik*. 2011;36(2):93-102.
178. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14):1754-8.
179. Frohlich M, Lefering R, Probst C, Paffrath T, Schneider MM, Maegele M, et al. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014;76(4):921-7; discussion 7-8.
180. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement. CLSI document M100-S25. 2015.
181. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268-81.
182. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 1988;16(3):1215.

183. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20(1):37-46.
184. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
185. Hosmer DW, Hjort NL. Goodness-of-fit processes for logistic regression: simulation results. *Statistics in medicine.* 2002;21(18):2723-38.
186. Ward PA. What's new in the quagmire of sepsis? *Trends in molecular medicine.* 2014;20(4):189-90.
187. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Critical care medicine.* 2003;31(3):946-55.
188. International Organizations Declare Sepsis a Medical Emergency. Issued by an expert panel representing 20 adult and pediatric intensive care societies, October 4th 2010 [press release]. 2010:Press release.
189. Global Sepsis Alliance. Misdiagnosed 'Sepsis' Now a Global Health Priority for World Health Organization [press release]. 2017.
190. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine.* 2017;45(3):486-552.
191. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama.* 1995;274(12):968-74.
192. Byun CS, Park IH, Oh JH, Bae KS, Lee KH, Lee E. Epidemiology of trauma patients and analysis of 268 mortality cases: trends of a single center in Korea. *Yonsei medical journal.* 2015;56(1):220-6.
193. Earl-Royal E, Shofer F, Ruggieri D, Frasso R, Holena D. Variation of Blunt Traumatic Injury with Age in Older Adults: Statewide Analysis 2011-14. *The western journal of emergency medicine.* 2016;17(6):702-8.
194. Heim C, Bosisio F, Roth A, Bloch J, Borens O, Daniel RT, et al. Is trauma in Switzerland any different? epidemiology and patterns of injury in major trauma - a 5-year review from a Swiss trauma centre. *Swiss medical weekly.* 2014;144:w13958.
195. Llompарт-Pou JA, Chico-Fernandez M, Sanchez-Casado M, Alberdi-Odrizola F, Guerrero-Lopez F, Mayor-Garcia MD, et al. Age-related injury patterns in Spanish trauma ICU patients. Results from the RETRAUCI. *Injury.* 2016;47 Suppl 3:S61-S5.

196. Adams SD, Cotton BA, McGuire MF, Dipasupil E, Podbielski JM, Zaharia A, et al. Unique pattern of complications in elderly trauma patients at a Level I trauma center. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(1):112-8.
197. Calland JF, Ingraham AM, Martin N, Marshall GT, Schulman CI, Stapleton T, et al. Evaluation and management of geriatric trauma: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;73(5 Suppl 4):S345-50.
198. Ciesla DJ, Pracht EE, Tepas JJ, 3rd, Cha JY, Langland-Orban B, Flint LM. The injured elderly: a rising tide. *Surgery*. 2013;154(2):291-8.
199. Metcalfe D, Bouamra O, Parsons NR, Aletrari MO, Lecky FE, Costa ML. Effect of regional trauma centralization on volume, injury severity and outcomes of injured patients admitted to trauma centres. *The British journal of surgery*. 2014;101(8):959-64.
200. Gabbe BJ, Biostat GD, Lecky FE, Bouamra O, Woodford M, Jenks T, et al. The effect of an organized trauma system on mortality in major trauma involving serious head injury: a comparison of the United kingdom and victoria, australia. *Annals of surgery*. 2011;253(1):138-43.
201. Aghamolaei T, Tavafian SS, Madani A. Prediction of helmet use among Iranian motorcycle drivers: an application of the health belief model and the theory of planned behavior. *Traffic injury prevention*. 2011;12(3):239-43.
202. Mathur P, Varghese P, Tak V, Gunjiyal J, Lalwani S, Kumar S, et al. Epidemiology of blood stream infections at a level-1 trauma care center of India. *Journal of laboratory physicians*. 2014;6(1):22-7.
203. Mitharwal SM, Yaddanapudi S, Bhardwaj N, Gautam V, Biswal M, Yaddanapudi L. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. *American journal of infection control*. 2016;44(7):e113-7.
204. Lazarus HM, Fox J, Burke JP, Lloyd JF, Snow GL, Mehta RR, et al. Trauma patient hospital-associated infections: risks and outcomes. *The Journal of trauma*. 2005;59(1):188-94.
205. Lazarus HM, Fox J, Lloyd JF, Evans RS, Abouzelof R, Taylor C, et al. A six-year descriptive study of hospital-associated infection in trauma patients: demographics, injury features, and infection patterns. *Surgical infections*. 2007;8(4):463-73.
206. Giamberardino HI, Cesario EP, Carmes ER, Mulinari RA. Risk factors for nosocomial infection in trauma patients. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2007;11(2):285-9.

207. Ministry of Health Republic of the Serbia. Third National Prevalence Study of Hospital Infections. Ministry of Health of the Republic of Serbia; Belgrade, Serbia. 2012.
208. Rosenthal VD. Central line-associated bloodstream infections in limited-resource countries: a review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(12):1899-907.
209. Huttunen R, Attman E, Aittoniemi J, Outinen T, Syrjanen J, Karki T, et al. Nosocomial bloodstream infections in a Finnish tertiary care hospital: a retrospective cohort study of 2175 episodes during the years 1999-2001 and 2005-2010. *Infectious diseases*. 2015;47(1):20-6.
210. Commission TJ. Preventing Central Line–Associated Bloodstream Infections: A Global Challenge, a Global Perspective. Oak Brook, IL: Joint Commission Resources. 2012.
211. Suljagic V, Cobeljic M, Jankovic S, Mirovic V, Markovic-Denic L, Romc P, et al. Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. *American journal of infection control*. 2005;33(6):333-40.
212. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(47).
213. Djuric O, Jovanovic S, Stosovic B, Tosic T, Jovanovic M, Markovic-Denic L. Antimicrobial resistance of selected invasive bacteria in a tertiary care center: results of a prospective surveillance study. *Journal of infection in developing countries*. 2016;10(12):1325-31.
214. World Health Organization. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2017. 2018.
215. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infection control and hospital epidemiology*. 2016;37(11):1288-301.
216. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *American journal of infection control*. 2014;42(9):942-56.

217. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016 (2017) Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2017.
218. Gaynes R, Richards C, Edwards J, Emori TG, Horan T, Alonso-Echanove J, et al. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):295-8.
219. Baron BJ, Nguyen A, Stefanov D, Shetty A, Zehtabchi S. Clinical value of triage lactate in risk stratifying trauma patients using interval likelihood ratios. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(5):784-8.
220. del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2010;17(3):260-8.
221. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PloS one*. 2017;12(7):e0181704.
222. Lin CT, Lu JJ, Chen YC, Kok VC, Horng JT. Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department. *PeerJ*. 2017;5:e4094.
223. Wong SW, Gantner D, McGloughlin S, Leong T, Worth LJ, Klintworth G, et al. The influence of intensive care unit-acquired central line-associated bloodstream infection on in-hospital mortality: A single-center risk-adjusted analysis. *American journal of infection control*. 2016;44(5):587-92.
224. Glance LG, Stone PW, Mukamel DB, Dick AW. Increases in mortality, length of stay, and cost associated with hospital-acquired infections in trauma patients. *Archives of surgery*. 2011;146(7):794-801.
225. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Critical care medicine*. 2001;29(7 Suppl):S109-16.
226. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *Jama*. 2017;318(13):1241-9.
227. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.

228. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1167-74.
229. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Francais A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Critical care medicine*. 2011;39(8):1886-95.
230. Laupland KB, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Dool JS, Zygun DA, et al. Bloodstream infection-associated sepsis and septic shock in critically ill adults: a population-based study. *Infection*. 2004;32(2):59-64.
231. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2004;32(7):1510-26.
232. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*. 1995;273(2):117-23.
233. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical care*. 2008;12(6):R158.
234. Novosad SA, Sapiiano MR, Grigg C, Lake J, Robyn M, Dumyati G, et al. Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(33):864-9.
235. Kisat M, Villegas CV, Onguti S, Zafar SN, Latif A, Efron DT, et al. Predictors of sepsis in moderately severely injured patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *Surgical infections*. 2013;14(1):62-8.
236. Bruscajin V, Coimbra R, Rasslan S, Abrantes WL, Souza HP, Neto G, et al. Blunt gastric injury. A multicentre experience. *Injury*. 2001;32(10):761-4.
237. Ozturk H, Onen A, Otcu S, Dokucu AI, Yagmur Y, Kaya M, et al. Diagnostic delay increases morbidity in children with gastrointestinal perforation from blunt abdominal trauma. *Surgery today*. 2003;33(3):178-82.
238. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Critical care medicine*. 2008;36(4):1114-8.
239. Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, DeBraux S, Wolcott K, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Critical care medicine*. 2000;28(1):74-8.

240. Pothlichet J, Quintana-Murci L. The genetics of innate immunity sensors and human disease. *International reviews of immunology*. 2013;32(2):157-208.
241. O'Keefe GE, Hybki DL, Munford RS. The G-->A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. *The Journal of trauma*. 2002;52(5):817-25; discussion 25-6.
242. Menges T, Konig IR, Hossain H, Little S, Tchatalbachev S, Thierer F, et al. Sepsis syndrome and death in trauma patients are associated with variation in the gene encoding tumor necrosis factor. *Critical care medicine*. 2008;36(5):1456-62, e1-6.
243. Zhang Y, Cui X, Ning L, Wei D. The effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) rs1800629 and rs361525 polymorphisms on sepsis risk. *Oncotarget*. 2017;8(67):111456-69.
244. Majetschak M, Obertacke U, Schade FU, Bardenheuer M, Voggenreiter G, Bloemeke B, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms, leukocyte function, and sepsis susceptibility in blunt trauma patients. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9(6):1205-11.
245. Gupta DL, Nagar PK, Kamal VK, Bhoi S, Rao DN. Clinical relevance of single nucleotide polymorphisms within the 13 cytokine genes in North Indian trauma hemorrhagic shock patients. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23:96.
246. Hildebrand F, Pape HC, van Griensven M, Meier S, Hasenkamp S, Krettek C, et al. Genetic predisposition for a compromised immune system after multiple trauma. *Shock*. 2005;24(6):518-22.
247. Duan ZX, Gu W, Zhang LY, Jiang DP, Zhou J, Du DY, et al. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism is associated with the outcome of trauma patients in Chinese Han population. *The Journal of trauma*. 2011;70(4):954-8.
248. Majetschak M, Flohe S, Obertacke U, Schroder J, Staubach K, Nast-Kolb D, et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Annals of surgery*. 1999;230(2):207-14.
249. Texereau J, Chiche JD, Taylor W, Choukroun G, Comba B, Mira JP. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41 Suppl 7:S408-15.
250. Chen KH, Gu W, Zeng L, Jiang DP, Zhang LY, Zhou J, et al. Identification of haplotype tag SNPs within the entire TLR2 gene and their clinical relevance in patients with major trauma. *Shock*. 2011;35(1):35-41.

251. Bronkhorst MW, Boye ND, Lomax MA, Vossen RH, Bakker J, Patka P, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013;74(3):862-70.
252. Gu W, Zeng L, Zhou J, Jiang DP, Zhang L, Du DY, et al. Clinical relevance of 13 cytokine gene polymorphisms in Chinese major trauma patients. *Intensive care medicine*. 2010;36(7):1261-5.
253. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, Van Steen K, Mathieu C, Giulietti A, et al. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2009;37(1):192-201, e1-3.

LISTA SKRAĆENICA

A – Nukleotidna baza adenin

AIS – Skala težine povreda (engl. *Abreviated Injury Scale*)

ACCP/SCCM – Udruženje američkih koledža grudnih lekara/Udruženje za urgentnu medicinu (engl. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*)

ARDS – Akutni respiratorni distress sindrom

ATS – Američko udruženje za toraks (engl. *American Thoracic Society*)

C – Nukleotidna baza citozin

CARS – (engl. *Compensatory Anty-inflammatory Response Syndrome*)

CRP – C-reaktivni protein

C3a – Komponenta komplementa 3a (engl. *Complement component 3a*)

C5a - Komponenta komplementa 5a (engl. *Complement component 5a*)

DAILY – Godine sa disabilitetom (engl. *Dissabilty Adjusted Life Years*)

DAMP – (engl. *Demage-associated Molecular Pattern*)

DNK – Dezoksi-ribonukleinska kiselina

EDTA - Etilendiamin tetrasirćetna kiselina

EISCM – Evropsko udruženje intenzivne medicine (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*)

ELISA - enzim vezujući imunosorbent test (engl. *enzyme linked immunosorbent assay*)

G – Nukleotidna baza guanine

HLA – Humani leukocitni antigen

HWE – Hardy-Weinberg-ova ravnoteža (engl. *Hardy-Weinberg equilibrium*)

IFN- γ – Interferon- γ

IK – Infekcija krvi

IL – Interleukin

ISS – Skor težine povreda (engl. *Injury Severity Score*)

JIL – Jedinica intenzivnog lečenja

LD – Vezana neravnoteža (engl. *Linkage disequilibrium*)

MARS – (engl. *Mixed antagonist response syndrome*)

MHC – Glavni kompleks tkivne podudarnosti (engl. *Major histocompatibility complex*)

MODS – Sindrom multiple organske disfunkcije (engl. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

NF- κ B – Nuklearni faktor κ B

NK ćelije – Urođenoubilačke ćelije (engl. *Natural killer cells*)

PAMP – Molekularni obrazac patogena (engl. *Pathogen-associated molecular pattern*)

PCR – Reakcija lančane polimerizacije (engl. *Polymerase chain reaction*)

Q-PCR - PCR u realnom vremenu (engl. *real time PCR*)

PRR – Receptori za prepoznavanje obrazaca (engl. *Pattern recognition receptors*)

SIRS – Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response syndrome*)

SNP – Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (engl. *Single nucleotide polymorphism*)

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

T – Nukleotidna baza timin

TGF- β – Faktor transformacije rasta β (engl. *Transforming growth factor beta*)

Th – Pomoćnička T-ćelija (engl. *T helper cell*)

TLR – Receptori slični Tollu (engl. *Toll-like receptors*)

TNF – Faktor nekroze tumora (engl. *Tumor necrosis factor*)

TNFA – Gen za Faktor nekroze tumora – alfa

Treg – Regulatorna T-ćelija

BIOGRAFIJA AUTORA

Olivera Đurić rođena je 1987. godine u Aranđelovcu gde je završila gimnaziju “Miloš Savković”. Medicinski fakultet upisala je 2006. godine a diplomirala 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,19. U toku studija je dve godine bila demonstrator na predmetu Patologija i koautor dva studentska naučna rada. Bila je na jednosmesečnoj razmeni studenata u Tanti, Egiptu na odeljenju za ginekologiju i akušerstvo.

Nakon završenog medicinskog fakulteta je, kao stipendista ERAWEB projekta, upisala master studije iz epidemiologije na Erasmus Univerzitetu u Roterdamu u Holandiji, koje je uspešno odbranila 2013. godine sa temom “Sindrom policističnih jajnika: pilot studija”. Nakon završenih master studija upisala je doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu pod mentorstvom Prof. dr Ljiljane Marković-Denić. Od 2013. godine je zaposlena na Medicinskom fakultetu kao doktorand-istraživač a od 2016. godine kao saradnik u nastavi na predmetu Epidemiologija. U toku naučno-istraživačkog rada bila je mentor dva studentska rada, autor/koautor 19 publikacija od kojih je 18 u međunarodnim stručnim časopisima. Bila učesnik više nacionalnih i internacionalnih seminara i kongresa, od kojih se izdvaja oralna prezentacija na Internacionalnom konzorcijumu za prevenciju i kontrolu infekcija u Ženevi (ICPIC).

Govori engleski i italijanski jezik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Оливера Ђурић

број уписа Еп-16/13

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Епидемиолошке карактеристике, клинички фактори ризика и значај генских
полиморфизама за настанак посттрауматске сепсе

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 25.02.2019.

Olivera Đurić

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Оливера Ђурић

Број уписа Еп-16/13

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада Епидемиолошке карактеристике, клинички фактори ризика и
значај генских полиморфизама за настанак посттрауматске сепсе

Ментор проф. др Љиљана Марковић-Денић

Потписани Оливера Ђурић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 25.02.2019.

Olivera Djuric

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Епидемиолошке карактеристике, клинички фактори ризика и
значај генских полиморфизама за настанак посттрауматске сепсе

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 25.02.2019.

Olivera Duić