



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Милорад Т. Павловић**

**БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ  
ПЛЕУРОПУЛМОНАЛНИХ КОМПЛИКАЦИЈА НАКОН  
ПРЕЛОМА РЕБАРА У ТУПОЈ ТРАУМИ ГРУДНОГ КОША**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Ниш, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Milorad T. Pavlović**

**INFLAMMATORY BIOMARKERS AS PREDICTORS  
OF PLEUROPULMONARY COMPLICATIONS  
AFTER RIB FRACTURE IN BLUNT CHEST TRAUMA**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023

*Докторску дисертацију посвећујем  
својим родитељима Томиславу и Светлани Павловић,  
супрузи Сенади, ћеркама Светлани и Надежди  
и браћи Станиславу и Браниславу*

## Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Професор др Александар Караниколић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу
Наслов:	БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ ПЛЕУРОПУЛМОНАЛНИХ КОМПЛИКАЦИЈА НАКОН ПРЕЛОМА РЕБАРА У ТУПОЈ ТРАУМИ ГРУДНОГ КОША
Резиме:	<p><b>Увод:</b> Траума грудног коша један је од водећих узрока морбидитета и морталитета у свим старосним групама. Тупа траума грудног коша је чешћа од пенетрантне повреде и чини више од 90% повреда грудног коша. Преломи ребара су чести у тупој трауми грудног коша. Код неких пацијената са преломом ребара развијају се плеурупулмоналне компликације – пнеумоторакс, хематоторакс, хемато-пнеумоторакс, плеурални излив, пнеумонија, емпијем, ателектаза плућа и АРДС, што у многоме утиче на исход лечења.</p> <p>Благовремено препознавање код којих пацијената са преломом ребара ће се развити плеурупулмоналне компликације од значаја је за превенцију настанка и адекватано лечење истих.</p> <p>У литератури је мало доступних података за предвиђање настанка компликација након тупе трауме грудног коша.</p> <p>Непосредно по повређивању долази до активације имуношког система организма са ослобађањем медијатора запаљења, који су уједно и биомаркери инфламације. Откривање биомаркера инфламације чије промене нивоа у серуму указују на следствену појаву компликација, потенцијално омогућава бржу дијагностику, спречавање појаве истих и адекватну терапију ових пацијената.</p> <p><b>Циљ:</b> Циљ истраживања је да се утврди статистички значајна повезаност биомаркера инфламације (односно неутрофила и лимфоцита, број леукоцита, стресом индукована хипергликемија, фибриноген, Д-димер, ЦРП, прокалцитонин, мокраћна киселина, интерлеукин-6, протеин <i>S100</i> и <i>sHSP70</i>) са плеурупулмоналним компликацијама код прелома ребара након тупе трауме грудног коша, чиме ће се омогућити превенција компликација и благовремено лечење истих.</p> <p><b>Пацијенти, материјал и методе:</b> У овој докторској дисертацији проспективним истраживањем обухваћено је 90 пацијената са преломима ребара изазваних тупом траумом грудног коша. Пацијенти су подељени у две групе: групу испитаника (45 пацијената са преломом ребара и присутним плеурупулмоналним компликацијама) и контролну групу (45 пацијената са преломом ребара без плеурупулмоналних компликација). Узорковање крви је вршено при пријему, другог, трећег и петог дана од повређивања, а праћење појаве компликација је било до седмог дана од повређивања.</p> <p>У статистичкој обради података подаци су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације или у виду апсолутних и релативних бројева. Нормалност расподеле података је тестирана <i>Kolmogorov-Smirnov</i> тестом. Поређење континуираних варијабли су вршене <i>T</i>-тестом и <i>Mann-Whitney</i> тестом. Поређење</p>

испитиваних параметара у поновљеним мерењима је тестирано коришћењем *ANOVA* за поновљена мерења, односно рађена је двофакторска анализа варијансе са једним поновљеним фактором (време – четири мерења у периоду први дан, други дан, трећи дан и пети дан) и непоновљени фактор – две групе са и без компликација.

**Резултати:** Резултати овог истраживања указују да код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама након прелома ребара у тупој трауми грудног коша фибриноген има највеће вредности у другом и трећем дану по повређивању и као такав се може користити као предиктор настанка плеуропулмоналних компликација. Ц-реактивни протеин је у предикцији плеуропулмоналних компликација значајан у другом и трећем дану по прелому ребара у тупој трауми грудног коша. Вредности Ц-реактивног протеина у границама нормале у великој мери искључују постојање плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша. Интерлеукин-6 се због добре дискриминативне способности у процени настанка плеуропулмоналних компликација другог дана по прелому ребара у тупој трауми грудног коша може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација и може се користити у стратификовању пацијената за терапијску интревенцију.

Утврђено је да не постоји статистичка значајност између вредности односа неутрофила и лимфоцита, броја леукоцита, стресом индиковане хипергликемија, Д-димера, проклацитонина, мокраћне киселине, протеина *S100B* и *sHeat shock protein 70* и настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.

**Закључак:** У овој дисертацији је закључено да се вредности серумских нивоа фибриногена, Ц-реактивног протеина и Интерлеукина-6 могу користити као биомаркери настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.

Однос неутрофила и лимфоцита, број леукоцита, стресом индикована хипергликемија, Д-димер, проклацитонин, мокраћна киселина, протеин *S100B* и *sHeat shock protein 70* се не могу користити као биомаркери настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.

Истовремено праћење вредности фибриногена, интерлеукина-6 и Ц-реактивног протеина може у значајној мери допринети предикцији настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.

Научна област:  
Научна  
дисциплина:

Медицина

Хирургија

Кључне речи:

Тупа траума грудног коша, прелом ребара, плеуропулмоналне компликације, биомаркери инфламације

УДК: 616.712.1-001.5:616.24-06(043.3)

CERIF  
класификација: B600 – Хирургија, ортопедија, трауматологија

Тип лиценце  
Креативне  
заједнице:: CC BY-NC-ND

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Professor Aleksandar Karanikolić, MD, PhD, Full time professor, Faculty of Medicine, University of Niš
Title:	INFLAMMATORY BIOMARKERS AS PREDICTORS OF PLEUROPULMONARY COMPLICATIONS AFTER RIB FRACTURE IN BLUNT CHEST TRAUMA
Abstract:	<p><b>Introduction:</b> Chest trauma is one of the leading causes of morbidity and mortality in all age groups. Blunt chest trauma is more common than penetrating injury and accounts for more than 90% of chest injuries. Rib fractures are common in blunt chest trauma. Some patients with rib fractures develop pleuropulmonary complications - pneumothorax, hemato-thorax, hemato-pneumothorax, pleural effusion, pneumonia, empyema, lung atelectasis and ARDS, which largely affects the outcome of the treatment.</p> <p>Timely recognition of which patients with rib fractures will develop pleuropulmonary complications is important for prevention and adequate treatment.</p> <p>There is little data available in the literature to predict the occurrence of complications after blunt chest trauma.</p> <p>Immediately after injury, the body's immune system is activated with the release of inflammatory mediators, which are also biomarkers of inflammation. The discovery of biomarkers of inflammation whose changes in serum levels indicate the subsequent occurrence of complications potentially enables faster diagnostics, prevention of the same occurrence and adequate therapy of these patients.</p> <p><b>Objective:</b> The objective of the research is to determine the statistically significant association of inflammation biomarkers (neutrophil-to-lymphocyte ratio, leukocyte count, stress-induced hyperglycemia, fibrinogen, D-dimer, CRP, procalcitonin, uric acid, interleukin-6, protein S100 and sHSP70) with pleuropulmonary complications in rib fractures after blunt chest trauma, which will enable the prevention of complications and their timely treatment.</p> <p><b>Patients, material and methods:</b> In this doctoral dissertation the prospective study included 90 patients with rib fractures caused by blunt chest trauma. The patients were divided into two groups: the test group (45 patients with rib fracture and present pleuropulmonary complications) and the control group (45 patients with rib fracture without pleuropulmonary complications). Blood sampling was performed on admission, on the second, third and fifth day after the injury, and complications were monitored until the seventh day after the injury.</p> <p>In statistical data processing, the data are displayed in the form of the arithmetic means and standard deviations, or in the form of the absolute and relative numbers. The normality of data distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of continuous variables was performed by T-test and Mann-Whitney test. The comparison of the tested parameters in repeated measurements was tested using ANOVA</p>

for repeated measurements, that is, a two-factor analysis of variance was performed with one repeated factor (time - four measurements in the period of the first day, second day, third day and fifth day) and a non-repeated factor - two groups with and without complications.

**Results:** The results of this study indicate that in patients with pleuropulmonary complications after rib fractures in blunt chest trauma, fibrinogen has the highest values on the second and third day after the injury and as such can be used as a predictor of the occurrence of pleuropulmonary complications. C-reactive protein is significant in the prediction of pleuropulmonary complications on the second and third day after rib fracture in blunt chest trauma. C-reactive protein values within normal limits largely exclude the existence of pleuropulmonary complications after rib fractures in blunt chest trauma. Interleukin-6 can be used as a biomarker of the occurrence of pleuropulmonary complications on the second day after a rib fracture in blunt chest trauma and can be used in the stratification of patients for therapeutic intervention due to its good discriminative ability in assessing the occurrence of the pleuropulmonary complications on the second day after a rib fracture.

It was determined that there is no statistical significance between the value of the ratio of neutrophils and lymphocytes, the number of leukocytes, stress-induced hyperglycemia, D-dimer, procalcitonin, uric acid, protein S100B and sHeat shock protein 70 and the occurrence of the pleuropulmonary complications after rib fractures in blunt chest trauma.

**Conclusion:** In this dissertation it was concluded that the values of serum levels of fibrinogen, C-reactive protein and Interleukin-6 can be used as biomarkers of the occurrence of the pleuropulmonary complications after rib fractures in blunt chest trauma.

The ratio of neutrophils to lymphocytes, the number of leukocytes, stress-induced hyperglycemia, D-dimer, procalcitonin, uric acid, protein S100B and sHeat shock protein 70 cannot be used as biomarkers of the occurrence of pleuropulmonary complications after rib fractures in blunt chest trauma.

Simultaneous monitoring of fibrinogen, interleukin-6 and C-reactive protein can significantly contribute to the prediction of the pleuropulmonary complications after rib fractures in blunt chest trauma.

Scientific  
Field:  
Scientific  
Discipline:

Medicine

Surgery

Key Words:

Blunt chest trauma, rib fracture, pleuropulmonary complications, inflammatory biomarkers



UDC: 616.712.1-001.5:616.24-06(043.3)

CERIF  
Classification: B600 Surgery, orthopaedics, traumatology

Creative  
Commons  
License Type: CC BY-NC-ND

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД.....</b>	<b>14</b>
1.1. Тупа траума грудног коша .....	14
1.2. Механизми повређивања у трауми грудног коша .....	16
1.3. Прелом ребара у тупој трауми грудног коша .....	17
1.4. Плеуропулмоналне компликације након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.....	21
1.4.1. Пнеумоторакс.....	22
1.4.2. Хематоторакс .....	28
1.4.3. Контузија плућа .....	33
1.4.4. Пнеумонија.....	35
1.4.5. Плеурални излив.....	37
1.4.6. Ателектаза .....	42
1.4.7. Емпием плеуре .....	45
1.4.8. Акутни респираторни дистрес синдром .....	48
1.5. Одговор организма на тупу трауму грудног коша.....	52
1.5.1. Системски запаљењски одговор организма у тупој трауми грудног коша .....	53
1.5.1.1. Хормонски одговор.....	53
1.5.1.2. Метаболички одговор .....	54
1.5.1.3. Хемодинамски одговор .....	54
1.5.1.4. Имунолошки одговор .....	55
1.6. Биомаркери инфламације у тупој трауми грудног коша испитивани у истраживању .....	60
1.6.1. Однос неутрофила и лимфоцита (ОНЛ).....	61
1.6.2. Број леукоцита .....	63
1.6.3. Стресом индукована хипергликемија.....	64
1.6.4. Фибриноген .....	68
1.6.5. Д-димер.....	70
1.6.6. Ц-реактивни протеин.....	74
1.6.7. Прокалцитонин .....	75
1.6.8. Мокраћна киселина .....	79

1.6.9. Интерлеукин-6 .....	82
1.6.10. Протеин <i>S100B</i> .....	84
1.6.11. <i>sHeat-shock protein 70</i> .....	87
<b>2. РАДНА ХИПОТЕЗА И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>90</b>
2.1. Радна хипотеза истраживања .....	90
2.2. Циљ истраживања .....	90
<b>3. ПАЦИЈЕНТИ, МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА .....</b>	<b>91</b>
3.1. Пацијенти у истраживању .....	91
3.2. Материјал и методе .....	92
3.3. Статистичка обрада података.....	93
<b>4. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>95</b>
4.1. Резултати за испитивану популацију према полу .....	95
4.2. Испитивана популација према броју поломљених ребара .....	95
4.3. Испитивана популација према врсти прелома ребара .....	96
4.4. Присуство плеуропулмоналних компликација у испитиваној популацији.....	97
4.5. Основне карактеристике група испитаника у односу на присуство плеуро-пулмоналних компликација.....	97
4.6. Број преломљених ребара код испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација .....	98
4.7. Врсте прелома ребара у односу на испитиване плеуропулмоналне компликације.....	99
4.8. Резултати испитивања биохемијских параметара на почетку периода праћења у односу на присуство плеуропулмоналних компликација.....	100
4.9. Резултати испитивања биохемијских параметара код испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација .....	101
4.9.1. Вредности ОНЛ у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	102
4.9.2. Вредности леукоцита у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	103

4.9.3. Вредности гликемије у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	104
4.9.4. Вредности фибриногена у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	105
4.9.5. Вредности Д-димера у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	106
4.9.6. Вредности ЦРП у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	107
4.9.7. Вредности <i>PCT</i> у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	108
4.9.8. Вредности мокраћне киселине у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	109
4.9.9. Вредности ИЛ-6 у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	110
4.9.10. Вредности протеина <i>S-100B</i> у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	111
4.9.11. Вредности <i>sHSP70</i> у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације.....	112
4.10. Нивои биомаркера инфламције ИЛ-6, фибриногена и ЦРП у зависности од времена након повређивања код групе испитаника са и без плеуропулмоналних компликација. ....	113
4.11. Дискриминативна способност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана по повређивању у процени настанка плеуропулмоналних компликација .....	114
4.12. Повезаност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП мерених током периода праћења код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама.....	115
4.13. Фактори ризика за настанак плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша .....	116
<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>117</b>
5.1. Однос неутрофила и лимфоцита.....	117
5.2. Број леукоцита .....	118
5.3. Стресом индукована хипергликемија .....	119
5.4. Фибриноген.....	120

5.5. Д-димер .....	120
5.6. Ц-реактивни протеин .....	121
5.7. Прокалцитонин .....	122
5.8. Мокраћна киселина .....	123
5.9. Интерлеукин-6 .....	124
5.10. Протеин <i>S100B</i> .....	124
5.11. <i>sHeat shock protein-70</i> .....	125
<b>6. ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>127</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>129</b>
Биографија аутора.....	163

# 1. УВОД

## 1.1. Тупа траума грудног коша

Траума грудног коша је један од водећих узрока морбидитета и морталитета у свим старосним групама. Повреде грудног коша су по учесталости одмах после повреда главе и екстремитета, са смртношћу код пацијената са повредом грудног коша која износи од 15-25% (*Elbaih et al., 2016*). Приликом повређивања грудног коша у склопу политрауме морбидитет и морталитет се значајно повећава (*LoCicero J et al. 1989*). Повреде грудног коша се грубо деле на две велике групе – тупе и пенетрантне повреде (*Dogrul et al, 2020*). Тупа траума грудног коша (ТТГК) чини 10-15 % од свих случајева трауме (*Eghbalzdeh et al. 2018*). Тупа траума грудног коша је чешћа од пенетрантне повреде и чини више од 90% повреда грудног коша (*Elbaih et al., 2016; Dogrul et al, 2020*). Тупу трауму грудног коша карактерише повређивање ткива, структура и органа грудног коша, али без отворене комуникације плеуралног простора и спољашње средине. Тупа торакална траума је повезана са значајним морбидитетом независно да ли је присутна повреда зида грудног коша и/или органа унутар грудног коша. Уколико се на време не препознају компликације након ТТГК и благовремено се не отпочне са лечењем, опште стање пацијената се може погоршати, а неретко наступи и смртни исход. Савремен начин живота је довео до тога да су најчешћи узроци повређивања грудног коша: саобраћајни трауматизам, повреде у кући (врло често падови са висине или низ степенице) и задеси на радном месту (*Martinez et al., 2013, Chrysou et al., 2017, Grubmüller et al., 2018, Narayanan et al., 2018*). Поједини аутори запажају да је ТТГК у саобраћајним несрећама заступљена код 70% повређених (*Elbaih et al., 2016; Peek et al., 2020*)

Преломи ребара су чести у ТТГК (*Elbaih et al., 2016*). Код неких пацијената са преломом ребара развијају се плеуропулмоналне компликације (ППК): пнеумоторакс, хематоторакс, хемато-пнеумоторакс, плеурални излив, пнеумонија, емпијем, ателектаза плућа и акутни респираторни дистрес синдром (АРДС), што у многоме утиче на исход лечења (*Pastore et al., 2015; Ho et al., 2017*). Поједини аутори налазе да се код пацијената без прелома ребара након ТТГК пнеумоторакс и/или хематоторакс јављају у 6,7% случајева, док се код пацијената са преломом ребара ове компликације јављају у

24,9% (са преломом једног или два ребра) до 81,4% случајева (са преломом више од два ребра) (*Liman et al., 2003*).

Овако велика учесталост ТТГК представља велики социјални и медицински проблем. Већина пацијената са ТТГК који делују као лаки и средње тешки пацијенти, потпуно се опораве након опсервације и аналгетске терапије и њихова прогноза је у начелу добра. Ипак, код неких пацијената са повредом грудног коша могуће су и развијају се ППК, што у многоне може утицати на исход лечења (*Martin et al., 2019*).

Код ТТГК са преломима ребара мора се бити посебно опрезан, пошто се ППК могу јавити унутар 24–72 h након иницијалног повређивања и прегледа пацијента, а код старијих пацијената и унутар једне недеље од повређивања (*Battle et al., 2012; Lotfipour et al., 2009*). Уколико се на време не препознају ППК и благовремено се не отпочне са лечењем могућ је и смртни исход (*Tsai et al., 2017; Virgós Señor et al., 2004*). Промптна и тачна дијагноза повреда у ТТГК је веома битна за даље лечење ових пацијената и евентуалну примену допунских дијагностичких процедура (*Majercik et al. 2017*).

Дијагностика пацијената са ТТГК подразумева: анамнезу, клинички преглед, лабораторијска испитивања крви и плеуралног излива (комплетна крвна слика (ККС), биохемијски преглед крви, гасне анализе артеријске крви и одређивање ацидо-базног статуса), стандардни радиограм грудног коша (РТГ), вишеслојна компјутеризована томографија (МСЦТ) грудног коша и ултразвучни (УЗ) преглед грудног коша и горњег абдомена (када је потребан) (*Cassuto et al., 2018; DeLuca et al., 1982*). По постављању дијагнозе ТТГК, у терапији ових пацијената се у првом реду користе аналгетици, а када је потребно и друга потпорна медикаментозна терапија, механичка вентилација, евентуално дренажа плеуралног простора и хируршки приступ (видео асистирана торако-скопска хирургија (VATS) и/или торакотомија – у највише 10% случајева) (*Chrysou et al., 2017; Dogrul et al., 2020; Eghbalzdeh et al., 2018; Ludwig et al., 2017; Majercik et al., 2017; Pharaon et al., 2015*).

Спречавање настајања ППК код пацијената са ТТГК је битно због повећања изгледа за излечење (*Martin et al., 2019*). Строго економски гледано укупни негативни финансијски ефекат на друштво је израженији у случају лечења последица повређивања и инвалидитета, но када приликом повређивања наступи смрт повређене особе (*LoCicero et al., 1989*). Лечење болесника са насталим ППК представља велики социјални и медицински проблем: захтевно је, продужено, доводи до дуже одсутности

са радног места и финансијски оптерећује здравствени систем државе (*Unsworth et al., 2015*). Да би се благовремено спречио настанак ППК након прелома ребра важно је препознати код којих ће се од ових пацијента потенцијално развити исте (*Subhani et al., 2014*). Без могућности да се предвиде ППК већина лекара је приморана да иницијално у лечењу ових пацијената примени опсервацију и конзервативни третман, чак и код одсуства видљивих повреда. На жалост, мало је доступних података који се могу наћи за предвиђање настанка ППК након ТТГК. У литератури су описани фактори ризика као што су јачина бола, време протекло од настанка повреде до указивања лекарске помоћи, дужина хоспитализације, конзумирање дувана и алкохола, антикоагулантна и антиагрегациона терапија, индекс телесне масе (*BMI*), сатурација кисеоника при пријему, број респирација при пријему, контузија плућа и присуство коморбидитета који могу указивати на појаву ППК. Међутим, подаци у литератури о повезаности фактора ризика са ППК су оскудни и не могу се јасно квантификовати (*Pastore et al., 2015; Battle et al., 2012; Lien et al., 2009*).

Непосредно по повређивању долази до активације имунолошког система организма при чему се ослобађају медијатори запаљења, који су уједно и биомаркери инфламације (*Relja et al. 2018*). Откривање биомаркера инфламације чије промене нивоа у серуму након ТТГК указују на могућу појаву ППК, потенцијално омогућава бржу дијагностику, спречавање појаве истих и адекватну терапију повређених особа.

## 1.2. Механизми повређивања у трауми грудног коша

У својој студији *Egbalzadeh* са сарадницима (2018) због широког дијапазона симптома, знакова и потенцијалних компликација ТТГК назива „клинички камелеон“. Познавање механизма настајања повреде у ТТГК је веома важно ради бржег постављања дијагнозе и отпочињања лечења повређеног, пошто одређени начини повређивања дају специфичне повреде грудног коша (*Haider et al., 2009; Bradley et al., 2017*).

Главна последица ТТГК је контузија грудног коша са или без прелома ребара, уз могуће повређивање органа и структура унутар грудног коша и каснију појаву компликација таквог повређивања (*Battle et al., 2012*).

Једна од првих класификација механизма повређивања грудног коша предложена од стране *LoCicera* и сарадника (*LoCicero et al., 1989*) обухвата: акцелерационо/децелерационе повреде, компресију тела, удар великом брзином и остале механизме повређивања. Код акцелерационо/децелерационе повреде сила инерције делује



на читав организам; код механизма компресије тела сила надјачава отпорност скелета (нпр. „*crush*“ повреда или пад); удар великом брзином - нпр. повреде пројектилом или тупим предметом који се брзо креће (снажна сила локализована на малој површини тела која превазилази саму снагу и отпорност ткива и органа). Остали механизми повређивања који подразумевају: пенетрацију малом брзином (убодне ране), каустичне повреде (тровања), обструкције дисајних путева (угушење или дављење), опекотине и електрокуција (*LoCicero et al. 1989*). Уколико сила повређивања прелази 60 g (g – убрзање силе Земљине теже) наступа смртни исход (*LoCicero et al. 1989*).

Актуелно је прихваћено да постоје четири механизма повређивања у тупој трауми грудног коша: 1) директан удар у грудни кош, 2) компресија грудног коша, 3) акцелерационо/децелерациона повреда и 4) бласт повреде (*Haider et al., 2009, Dogrul et al., 2020*).

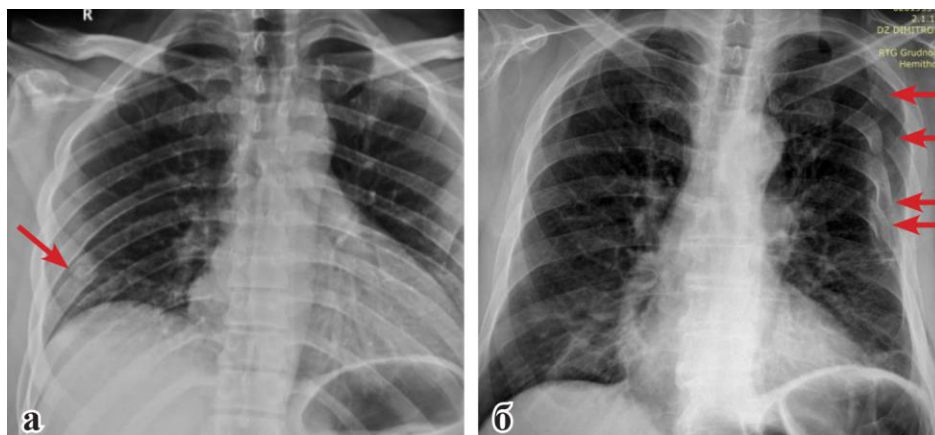
Тупа траума грудног коша се најчешће виђа након пада са висине, саобраћајног удеса и приликом повређивања на радном месту (*Harrison et al. 2014; Martin et al., 2019*).

### 1.3. Прелом ребара у тупој трауми грудног коша

Прелом ребара је најчешћи облик повреде у ТТГК (*Hood et al., 1989; Kani et al., 2019*).

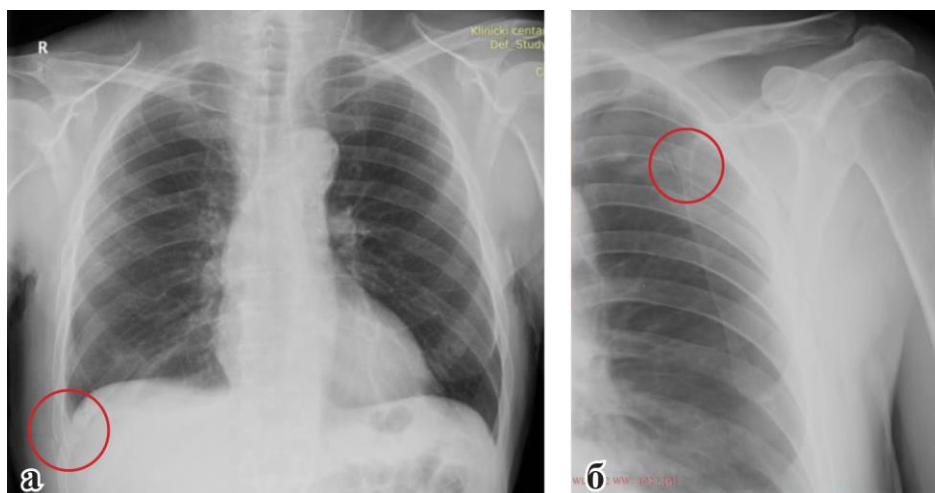
Преломи ребара се ретко виђају код деце због еластичности скелета грудног коша. Код одраслих је потребна већа сила да би дошло до прекида континуитета ребара, али су и поред тога преломи ребара чести због изложености већим силама при повређивању. Код старијих особа су и мање, некада тривијалне, силе довољне да узрокују прелом ребра (*Hood et al., 1989*). Преломи ребара код младих особа су најчешће последица саобраћајних удеса, укључујући и повреде пешака (*Grubmüller et al., 2018; Narayanan et al., 2008*), а код особа старије животне доби често се јављају приликом пада са висине или низ степенице (*Yadollahi et al., 2018; Peek et al. 2020*).

Преломи по броју захваћених ребара могу бити: изоловани (једно ребро), до два ребра и вишеструки (серијски) када је преломљено три и више ребара (*Hood et al. 1989; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*) (Слика 1.1).

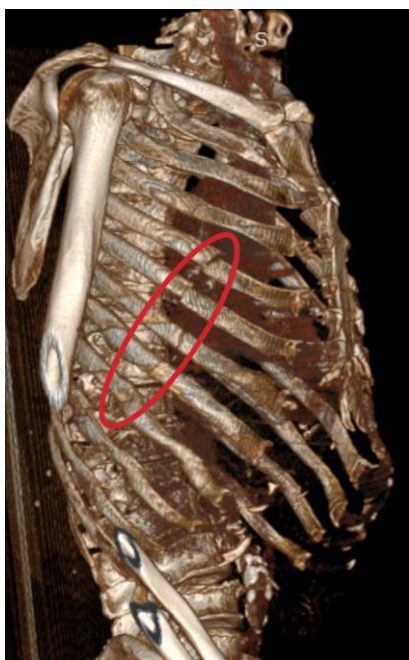


**Слика 1.1. Преломи ребара по броју захваћених ребара (Ртг P-A):**  
**а) једно ребро, б) вишеструки (серијски прелом ребара)**  
 (преломи ребара – стрелице)

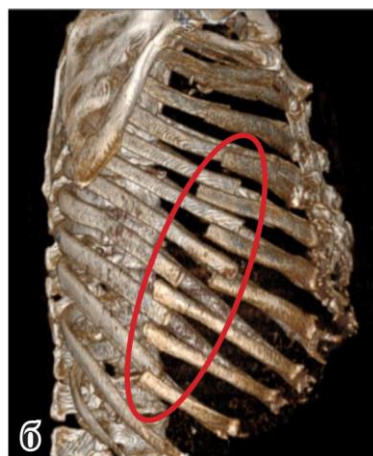
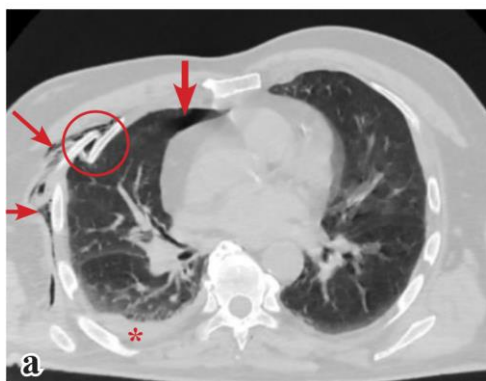
По типу прелома могу бити једноставни (прелом ребара без значајне дислокације уломака) (Слике 1.2 и 1.3), компликовани (са значајном дислокацијом уломака и евентуалном повредом структура унутар грудног коша) (Слика 1.4), и „торакални капак“ („*Flail chest*“) - двоструки серијски прелом ребара (Hood et al. 1989; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018) (Слика 1.5).



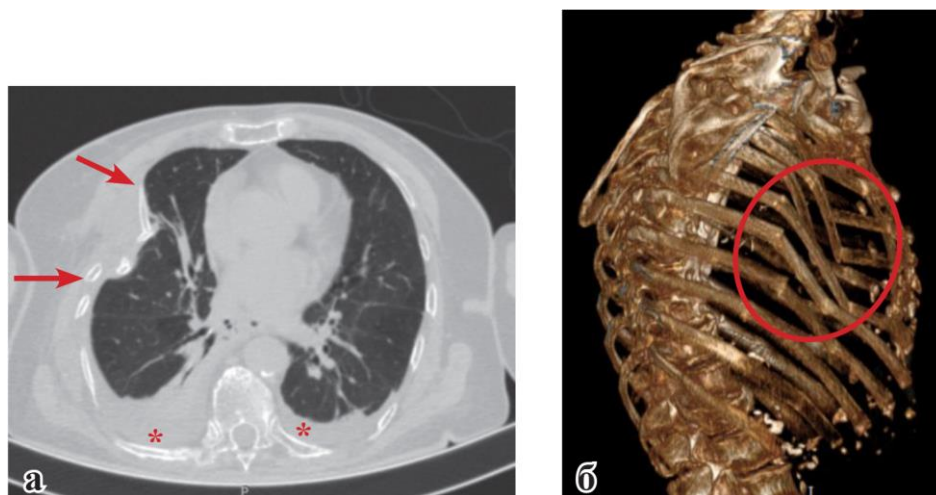
**Слика 1.2. Једноставан прелом (без значајне дислокације уломака (Ртг P-A):**  
**а) IX ребра десно, б) IV ребра лево**  
 (преломи – уоквирено)



**Слика 1.3. Једноставан серијски прелом ребара десно  
(без значајне дислокације уломака)  
(МСЦТ 3D реконструкција; преломи ребара – уоквирено)**



**Слика 1.4. Компликован прелом ребара (са значајном дислокацијом уломака):  
а) МСЦТ, б) МСЦТ 3D реконструкција  
(дислоцирани уломци серијског прелома ребара – уоквирено,  
субкутани емфизем – тање стрелице, пнеумоторакс – дебља стрелица,  
хематоторакс – звездица)**



**Слика 1.5. Торакални капак: а) МСЦТ, б) МСЦТ 3D реконструкција**  
(двоструки серијски прелом ребара – стрелице, „торакални капак“ – уоквирено,  
хематоторакс – звездице)

По локацији на самом ребру компресија у антеро-постериорном правцу доводи до прелома ребара на луку у нивоу средње аксиларне линије са померањем уломака према споља (те су плеуропулмоналне компликације ретке). Локализована сила изазива прелом ребара са померањем уломака ка унутрашњости грудног коша и следственом појавом плеуропулмоналних компликација, у првом реду пнеумоторакса, потом хематоторакса и контузије плућа. Снажна и дифузна сила повређивања узрокује прелом на било ком делу ребра, а чест је и двоструки серијски прелом ребара- „торакални капак“ (*Hood et al., 1989; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*). Тупа торакална траума најчешће узрокује прелом средњих ребара (од четвртог до деветога ребра) када треба мислити о повредама и компликацијама на органима унутар грудног коша; преломи горњих ребара (нарочито првог и другог ребра) знак су виолентне трауме, пошто су горња ребра добро заштићена кључном кости, лопатицом и раменом и треба мислити на евентуалну повреду аорте и великих крвних судова лука аорте; код прелома доњих ребара (од деветога до дванаестог ребра) треба бити опрезан пошто су могуће повреде унутрашњих органа трбуха (*Hood et al. 1989; Kani et al., 2019; Mattox et al., 2012*).

На прелом ребара указују анамнестички податаци о болу на повређеном делу грудног коша, који је присутан при дисању и појачава се на покрет, кашаљ, кијање и смех. Палпаторно, бол изнад места прелома се појачава, а некада се виде екскоријације и подливи изнад преломљених ребара. У случају повређивања у саобраћаном удесу подливи и екскоријације на предњој страни грудног коша описани су као „знак појаса

за везивање“. Аускултаторно је због бола присутан ослабљен дисајни шум, али треба мислити и на пнеумоторакс и/или хематоторакс (*Mistovich et al., 2018*). Егзактно, прелом ребара се доказује класичном радиографијом грудног коша у постеро-антериорној и латералним позицијама и/или МСЦТ-ом грудног коша (*Cassuto et al., 2018; Oikonomou et al., 2011*).

Бол који је присутан при сваком удаху код прелома ребара доводи до поремећаја механике дисања са редукцијом дисајних покрета (пацијент „штеди“ повређену страну и плитко дише), што у коначном узрокује алвеоларну хиповентилацију, задржавање секрета у дисајним путевима и хипоксемију (*Simon et al., 2005*). Код „торакалног капка“ присутни су парадоксални покрети повређеног сегмента грудног коша приликом дисања – при удаху преломљени део грудног коша се угиба пут унутра, а при издаху испупчује пут споља. Поремећај механике дисања у торакалном капку, уз контузију испод лежећег плућног паренхима, може довести до респираторне инсуфицијенције опасне по живот. Изоловане повреде ребара у ТТГК, саме по себи, су ретко када смртоносне, али компликације које настају након повређивања, уколико се не лече, имају значајан морбидитет и морталитет (*Bulger et al., 2000; Unsworth et al., 2015*).

Код неких од пацијената са преломом ребара у ТТГК ће се развити ППК, али на жалост тренутно не постоје препоруке које помажу у препознавању који од ових пацијената су у високом ризику за настанак наведених компликација (*Peek et al., 2020*).

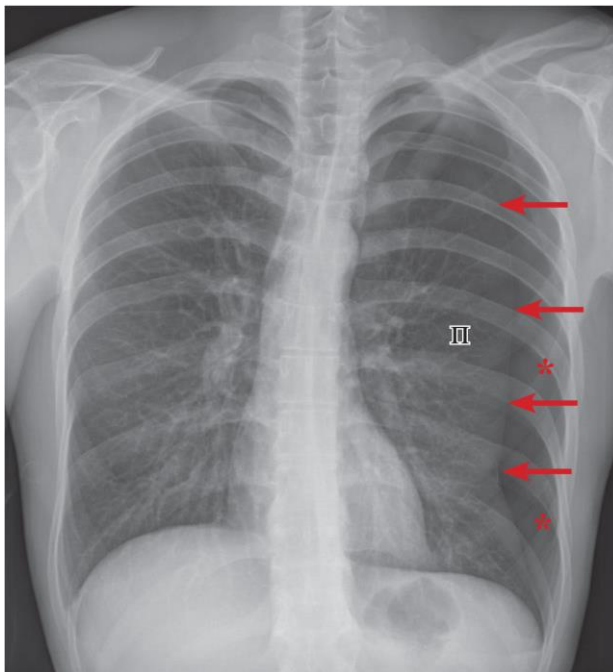
#### **1.4. Плеуропулмоналне компликације након прелома ребара у тупој трауми грудног коша**

Код повређивања грудног коша мора се бити посебно опрезан, пошто настале ППК могу бити опасне по живот (*Kani et al., 2019; Martin et al., 2019*).

Плеуропулмоналне компликације након прелома ребара у ТТГК се јављају као ране (непосредно по повређивању): пнеумоторакс, хематоторакс, хемато-пнеумоторакс и одложене (касне, неколико сати или дана након повреде): контузија плућа са ателектазом, пнеумонија, плеурални излив, емпијем и АРДС (*Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*).

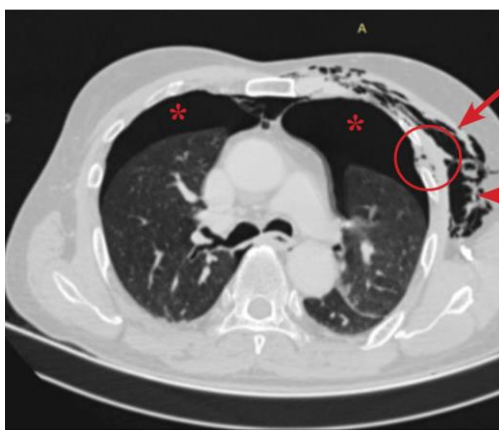
### 1.4.1. Пнеумоторакс

Трауматски пнеумоторакс је најчешћа по живот опасна компликација у тупој трауми грудног коша (*Wilson et al., 2009*) (Слика 1.6 и 1.7).



**Слика 1.6. Трауматски пнеумоторакс**

(Ртг *P-A*; линија висцералне плеуре колабираног плућа – стрелице, колабирано плуће – π, пнеумоторакс – звезде)

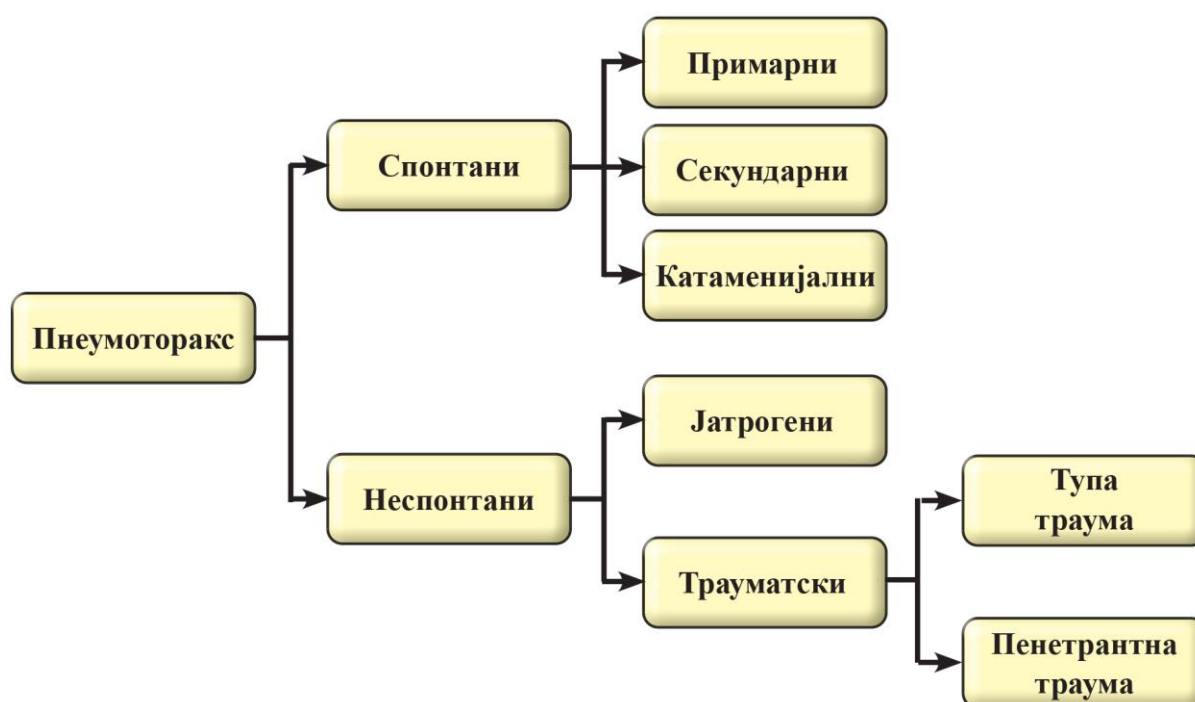


**Слика 1.7. Обостран трауматски пнеумоторакс са масивним субкутаним емфиземом лево**

(МСЦТ; пнеумоторакс – звезде, субкутани емфизем – стрелице, преломљено ребро – уоквирено)

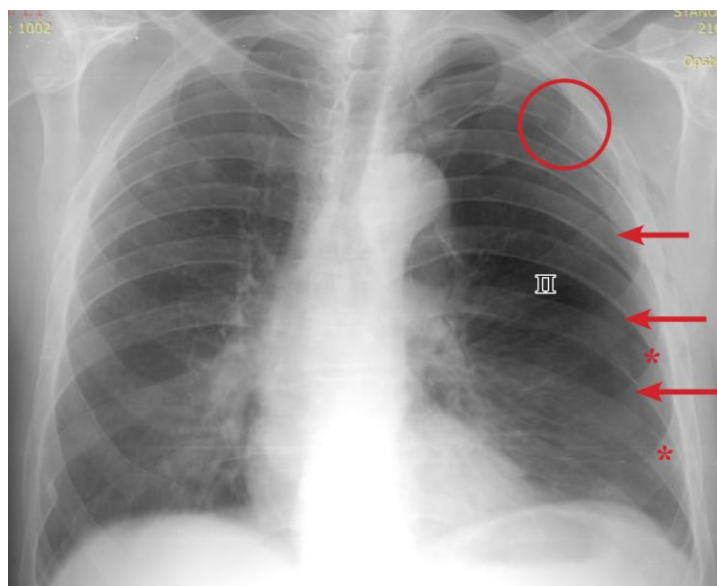
Термин пнеумоторакс су први у употребу увели *Itard* (1803), а потом *Laenneck* (1819) и представља стање у којем је присутан ваздух у простору плућне марамице (*Laennec, 1819; MacDuff et al., 2010*). Стандардна подела пнеумоторакса је на: спонтани, (примарни, секундарни и катаменијални) и неспонтани (трауматски и јатрогени) (*Dogrul et al., 2020; MacDuff et al., 2010; Locicero et al., 2018*) (**Шема 1.1**).

Спонтани пнеумоторакс је нетрауматски и настаје у случају присуства предиспонирајућих фактора на здравом плућу (примарни спонтани пнеумоторакс) и на претходно оболелом плућу (секундарни спонтани пнеумоторакс). Катаменијални пнеумоторакс представља појаву рецидивних пнеумоторакса синхроно са менструалним циклусом (најчешће у првих 24–48 h од почетка менструалног крварења и још увек је непознате патогенезе). Неспонтани пнеумоторакс је најчешће узрокован траумом (тупом или пенетрантном), али је могућ и јатрогени неспонтани пнеумоторакс (приликом: торакоцентезе, пласирања централног венског катетера, трансторакалне биопсије плућа и механичке вентилације) (*Sasson et al., 1992*). Јатрогени пнеумоторакс је могућ и приликом дијагностике и збрињавања трауматизованог пацијента (*Sasson et al., 1992*).

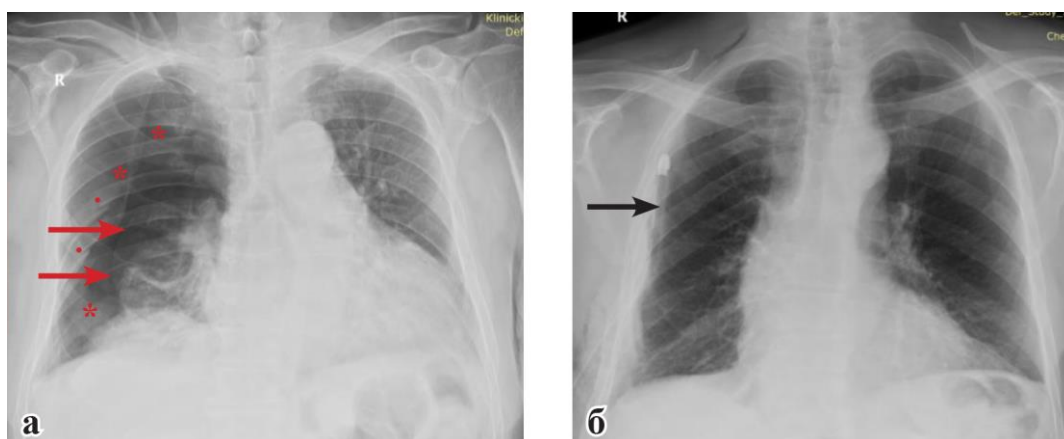


**Шема 1.1. Подела пнеумоторакса**

Пнеумоторакс може бити мали и велики, а разлика између малог и великог пнеумоторакса се прави мерењем удаљености линије висцералне плеуре од зида грудног коша (мерено у нивоу корена плућа): уколико је назначена раздаљина  $< 2$  cm онда је то „мали“ пнеумоторакс, а уколико је  $> 2$  cm ради се о „великом“ пнеумотораксу (MacDuff *et al.*, 2010) (Слике 1.8, 1.9 и 1.10).



**Слика 1.8.** „Мали“ (маргинални) трауматски пнеумоторакс са леве стране (Ртг P-A; линија висцералне плеуре колабираног плућа – стрелице, колабирано плуће – п, преломљено IV ребро – уоквирено, пнеумоторакс – звездице)



**Слика 1.9.** „Велики“ (комплетан) трауматски пнеумоторакс са преломом ребара десно: а) пре и б) након дренаже десног плеуралног простора (Ртг P-A; колабирано десно плуће – црвене стрелице, преломљена ребра – тачкице; пнеумоторакс – звездице, торакални дренаж – црна стрелица)





**Слика 1.10. „Велики“ (комплетан) трауматски пнеумоторакс са преломом ребара лево**

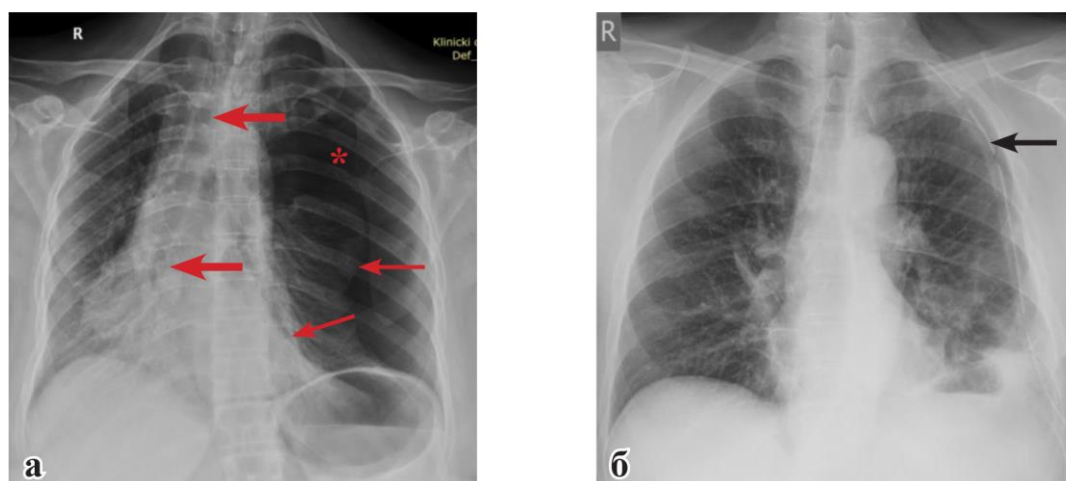
(МСЦТ; пнеумоторакс – звездица, колабирано лево плуће – п, преломљено ребро са дислокацијом уломака – уоквирено, субкутани емфизем – стрелица, импланти у дојкама – тачкице)

Пнеумоторакс у ТТГК настаје када ваздух из дефекта на висцералној или медијалној плеури прелази у плеурални простор. Механизми настанка пнеумоторакса у ТТГК су: 1) руптура алвеола услед повећања алвеоларног притиска, 2) ефекат „папирне кесе“ – када је епиглотис затворен, а дође до изненадног повећања притиска у трахеобронхијалном стаблу, 3) акцелерационо-децелерациона повреда и 4) оштећење плеуре уломцима полумљених ребара (*Mistovich et al., 2000*).

Главни симптоми пнеумоторакса су бол и диспнеја (*Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*). Бол и диспнеја код пнеумоторакса некада могу бити одсутни и/или изузетно благи, те се мора бити опрезан у дијагностици ових пацијената. Од знакова постојања пнеумоторакса виђају се најпре: сув наддражајни кашаљ, тахипнеја, тахикардија, одсутан дисајни шум над плућним пољем где је присутан пнеумоторакс, перкуторна хиперсонорност, ангажовање помоћне респираторне мускулатуре при дисању са ширењем међуребарних простора на страни где је пнеумоторакс и анксиозност (*Sharma et al., 2008; Archad et al., 2016*). Код продуженог трајања пнеумоторакса или наглог настанка тензионог пнеумоторакса присутни су поремећај стања свести од конфузије до коме, хипотензија, дилатирани вене врата, цијаноза, те кардиоваскуларни колапс, а могућа је и смрт. Гасне анализе артеријске крви показују хипоксемију уз ниску сатурацију артеријске крви кисеоником (*Wilson et al., 2009; MacDuff et al., 2010; Arshad et al., 2016; Locicero et al., 2018*). Симптоми и знаци пнеумоторакса превасходно зависе од стања утренираности организма и присутних плућних коморбидитета. Некада велики пнеумоторакс не даје скоро никакве симптоме, али је могуће да веома мали пнеумоторакс

доведе до озбиљне хемодинамске нестабилности и тешке респираторне инсуфицијенције (Lewis Jr et al., 1977; Reuter et al., 1996).

Посебно стање представља тензиони (вентилни) пнеумоторакс, при чему ваздух не напушта плеурални простор због формирања механизма једносмерне валвуле у оштећеном плућу. Код тензионог пнеумоторакса је присутно, са сваким удахом, све веће накупљање ваздуха у простору плућне марамице. Накупљени ваздух у плеуралном простору са сваким удахом све више компримује плућно крило. Након колапса инспираторног плућа, медијастинум се потискује у контралатералну страну што узрокује компресију здравог плућа и срца. Притисак на срце компромитује венски прилив у десну преткомору и доводи до стања сличног тампонади срца са кардиоваскуларним колапсом. Знаци тензионог пнеумоторакса су: респираторни дистрес, дилатиране вене врата, померање трахеје у здраву страну, одсуство дисајног шума уз перкуторну хиперсонорност на страни пнеумоторакса и кардиоваскуларни колапс (Слика 1.11).



**Слика 1.11. Тензиони пнеумоторакс (Ртг Р-А): а) колабирано плућно крило са потискивањем структура медијастинума „у здраву страну“**

(колабирано лево плућно крило – тање стрелице, светлина трахеје и срце потиснути „у здраву страну“ – дебље стрелице; пнеумоторакс – звездица);

**б) комплетна реекспанзија плућа након дренаже левог плеуралног простора**

(торакални дрен – црна стрелица)

Дијагноза пнеумоторакса се поставља на основу клиничке слике и допунских дијагностичких метода, у првом реду класичног РТГ у *P-A* и латералним позицијама, МСЦТ и УЗ грудног коша (*Cassuto et al., 2018; MacDuff et al., 2010; Mirka et al., 2012*). У више од 50 % случајева стандардном радиографијом грудног коша није могуће видети постојећи пнеумоторакс због чега је уведен појам – окултни пнеумоторакс. Окултни пнеумоторакс је присутан код 2–20 % пацијента са тупом траумом грудног коша и не види се на стандардној радиографији грудног коша, те се дијагностикује МСЦТ-ом и УЗ грудног коша (*Dennis et al., 2017*) (Слика 1.12).



**Слика 1.12. Окултни трауматски пнеумоторакс**  
(пнеумоторакс – уоквирено)

Посебно је важно бити опрезан у тумачењу РТГ снимака када се мора верификовати присуство „линије висцералне плеуре“ колабираног плућа, како се не би евентуално присутне буле у плућима прогласиле за пнеумоторакс (*Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*) (Слика 1.6).

Терапијске процедуре и поступци у лечењу трауматског пнеумоторакса, у зависности од типа повређивања и типа и величине пнеумоторакса подразумевају опсервацију, ексуфлацију ваздуха из плеуралног простора иглом, дренажу плеуралног простора и хируршко збрињавање пнеумоторакса (*VATS/торакотомија*) (*MacDuff et al., 2010*) (Слика 1.13 и 1.14).



**Слика 1.13. Инструменти за терапију пнеумоторакса**

(1. газе, 2. хваталица по *Pean*-у, 3. маказе, 4. пинцета, 5. иглодржач са концем, 6. троакар, 7. скалпел, 8. шприц са анестетиком, 9. хваталица по *Foresteru*-у са газом за асептизацију оперативног поља, 10. торакални дренаж, 11. тупфери, 12. држач скалпела, 13. стерилне компресе за изолацију оперативног поља)



**Слика 1.14. Дренажа грудног коша: а) стандардна дренажа грудног коша кроз 5. међуребарни простор средње аксиларне линије; б) и в) дренажа грудног коша кроз 1. међуребарни простор одозго**

#### 1.4.2. Хематоторакс

Хематоторакс је присуство плеуралног излива чији је хематокрит  $> 50\%$  хематокрита периферне крви (*Dogrul et al., 2020*) (Слика 1.15). Хематоторакс може настати из многих разлога и чест је као компликација повређивања грудног коша; присутан је у 25–30% случајева торакалне трауме (*Galvagno Jr et al., 2019*). Хематототоракс је скоро увек присутан у пенетрантној трауми грудног коша (*Locicero et al., 2018*).



**Слика 1.15. Хематоракс: а) крв у дренажној боци;  
б) дренажа грудног коша у терапији хематоракса**

Једна од варијација хематоракса је хемато-пнеумоторакс када је поред хематоракса присутан и пнеумоторакс са исте стране грудног коша (Слика 1.16).



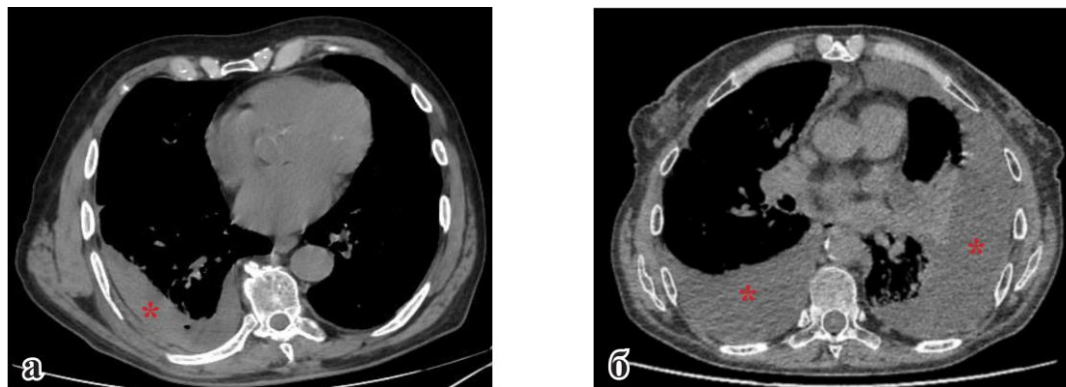
**Слика 1.16. Хемато-пнеумоторакс: а) Ртг *P-A* пре дренаже; б) МСЦТ пре дренаже  
и в) Ртг *P-A* након дренаже са торакалним дренажом и комплетном реекспанзијом  
левог плућног крила**

(линија висцералне плеуре колабираног левог плућа – тање стрелице,  
„ниво“ хематоракса – дебља стрелица; колекција крви – к,  
пнеумоторакс – п, торакални дрен – црна стрелица)

Главни узрок појаве хематоракса у ТТГК је крварење из повређених: интеркосталних артерија, *a. thoracica interna*, паренхима плућа, великих крвних судова плућа, срца, аорте и грана аорте (Bozzay et al., 2019). У ТТГК хематоракс може настати због прелома ребара, али и без прелома ребара. Код прелома ребара у ТТГК хематоракс

настаје због повреде интеркосталних крвних судова или када је прелом коштаних елемената скелета торакса удружен са повредама паренхима плућа (*Yu et al., 2017*).

У односу на количину присутне крви у плеуралном простору хематоторакс се дели на: 1) мали (до 500 ml крви), 2) умерено велики (500–1500 ml крви) и 3) масивни (више од 1500 ml крви) (*Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*) (Слика 1.17).



**Слика 1.17. Хематоторакс у односу на количину присутне крви у плеуралном простору: а) мали (у овом случају једностран) и б) масиван (у овом случају обостран) (МСЦТ; хематоторакс – звездице)**

Услед губитка крви и акумулације исте у плеуралном простору, клиничка слика може бити двојака: слика респираторне инсуфицијенције (услед компресије, колапса и ателетазе испод лежећег паренхима плућа) и хеморагијског шока (услед губитка крви) (*Broderick et al., 2013*). Клинички знаци постојања хематоторакса у ТТГК су диспнеја, тахипнеја, ослабљен до нечујан дисајни шум и перкуторна потмулост на страни на којој је хематоторакс (*Bokhari et al., 2002*). Код масивног хематототоракса присутни су и знаци хеморагијског шока (тахикардија, хипотензија, бледило, хладно презнојавање, конфузија до губитка свести) и, услед померања медијастинума у здраву страну, знаци компресије и тампонаде срца – набрекле вене врата, тихи срчани тонови, хипотензија до циркулаторног колапса (*Broderick et al., 2013*). Вене врата су код компресије на медијастиналне структуре услед хематоторакса некада набрекле, а некада не у зависности од количине крви коју је пацијент изгубио. У плеуралном простору се у зависности од конституције пацијента може акумулирати до 6 l течности – плеурални излив, гној или крв (*Glinz, 1981*).

Дијагноза хематоторакса се поставља на основу анамнестичких података о повређивању, клиничке слике и радиолошког прегледа (*Bokhari et al., 2002*). На РТГ грудног коша *P-A* присуство крви у плеуралном простору (засенчење костофреничног угла) се виђа тек када количина крви пређе најчешће 200-300 ml, односно од 150 ml до

450 ml у зависности од конституције пацијента (*Bozzay et al., 2019; Feden, 2013; Locicero et al., 2018*). Златни стандард за дијагностику хематоторакса је МСЦТ грудног коша, где се и најмањи хематоторакс јасно види (*Bokhari et al., 2002*). Ултразвучни преглед плеуралног простора може бити користан, посебно када није могуће урадити МСЦТ због гојазности пацијента или немогућности транспорта из Јединице интензивног лечења (*Chung et al., 2018*). Сензитивност УЗ плеуралног простора се повећава када се пацијент приликом прегледа постави у анти-*Trandelenburg* позицију са за нијансу блажим отклоном тела.

Код пацијената са малом торакалном траумом, хематоторакс се некада тешко дијагностикује при првом прегледу и може настати у каснијем току болести. Овај тип хематоторакса означен је као одложени (касни) хематоторакс и јавља се унутар две недеље од повређивања код 7,3–12% пацијената (*Plourde et al., 2014*). Због касног хематоторакса пацијентима се заказује контрола и праћење на 7-14 дана од отпуста са хоспиталног лечења.

Последице постојања хематоторакса у ТТГК су двојаке: ране и касне. Ране последице подразумевају присуство искрварења у плеуралном простору са знацима хеморагијског шока (повређени се мора ургентно збринути) (*Galvagno Jr et al., 2019*). Касне последице хематоторакса (заостали хематоторакс) су загној у простору плућне марамице (са евентуалним развојем сепсе) и/или стварање фиброторакса (са развојем рестрикције и последичне респираторне инсуфицијенције) (*Majercik et al., 2015*). Заостали хематоторакс се јавља у случају када није урађена рана дренажа плеуралног простора или је иста била неадекватна и недовољна за евакуацију крви из плеуралног простора (*Villegas et al., 2011*).

Терапијски приступ код пацијената са хематотораксом је различит и зависи од количине присутне (изгубљене) крви у плеуралном простору и брзине акумулације исте, као и да ли је крварење стало или пацијент константно мање или више крвари у простор плућне марамице (*Galvagno Jr et al., 2019*). Крв из плеуралног простора треба уклонити што хитније и у целости. Дренажа плеуралног простора је најсврхисходнија терапијска процедура код постојања хематоторакса (*Wells et al., 2015*) (**Слика 1.15**). Циљ дренаже плеуралног простора је да: 1) испразни плеурални простор што је више могуће, 2) обезбеди реекспанзију плућа, 3) обезбеди тампон („*buffer*“) ефекат омогућавајући контакт висцералне и паријеталне плеуре, 4) омогући праћење и мерење губитка крви у склопу сецеренације плеуралне течности и 5) да спречи настанак емпијема и

фиброторакса као потенцијалних компликација (*Chiumello et al., 2016*). Поред терапеутског значаја дренажа плеуралног простора се често користи и за постављање дефинитивне дијагнозе хематоторакса. Дренажа плеуралног простора је најчешће довољна у терапији хематоторакса, пошто након иницијалне евакуације присутне крви и комплетне реекспанзије плућа крварење често стане. Након комплетне реекспанзије плућа крварење из паренхима спонтано престаје јер је концентрација ткивног тромбопластина у плућима велика, а крвни притисак у васкулатури плућа низак (*Chiumello et al., 2016; Locicero et al., 2018*). Ургентна торакотомија ради збрињавања постојећег великог крварења у грудном кошу након ТТГК индикована је када се приликом дренаже грудног коша иницијално евакуише 1500 ml свежје крви или је након дренаже губитак крви на торакалном дренажу  $\geq 200\text{--}250$  ml на сат током следећих 4 h (*Galvagno Jr et al., 2019*) (**Слика 1.18**). Ургентну торакотомију код ТТГК је индиковано урадити и ако постоје знаци неконтролисаног крварења услед повреда великих крвних судова медијастинума са хемодинамском нестабилношћу и шоком (*Meyer, 2007; Galvagno Jr et al., 2019*). Код хемодинамски стабилних пацијента код којих постоји сумња на постојање активног крварења унутар грудног коша оптималан хируршки приступ је VATS експлорација (која се, уколико је потребно, лако може конвертовати у торакотомију). Стари хематоторакс услед неадекватне дренаже и/или присутни коагулум у простору плућне марамице се ради превенције настанка емпијема евакуише VATS-ом (*DuBose et al., 2012; Lin et al., 2014*). Уколико постоје велике прираслице или кортекс по висцералној плеури VATS се конвертује у торакотомију или се директно приступа извођењу торакотомије. Некад се, мада изузетно ретко, мала количина крви спонтано ресорбује из плеуралног простора, те се ови пацијенти опсервирају и прате уместо да се уради дренажа грудног коша (*Demetri et al. 2018*).

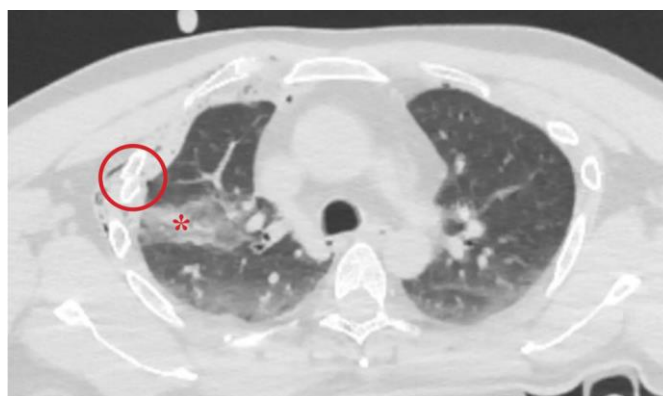


**Слика 1.18. Торакотомија у збрињавању хематоторакса**



### 1.4.3. Контузија плућа

Контузија плућа (КП) представља деструкцију паренхима плућа са алвеоларном хеморагијом која се често јавља након ТТКГ без лацерације плућа (*Požgain et al., 2018*) (Слика 1.19). Контузија плућа настаје у тренутку преноса кинетичке енергије на паренхим плућа и по учесталости механизма настанка на првом месту су саобраћајни удеси („*coup*“ и „*contra-coup*“ повреда плућа услед нагле децелерације), бласт повреда и пад са висине (*Cohn et al., 2010; Galvagno Jr et al., 2019*). Инциденца КП у ТТКГ варира од 17–75% случајева (*Bader et al., 2018*). Поједини аутори тврде да је код пацијената са преломом ребара у ТТКГ КП присутна у 75% случајева и да се КП може видети и код пацијената без прелома ребара (посебно код деце) (*Berland et al., 2019*). Смртност код КП у ТТКГ се креће од 10–25% (*Arjun et al., 2018*).



**Слика 1.19. Контузија плућа**

(МСЦТ; поље контузије – звездица, преломљено ребро – уоквирено)

Патофизиолошки у КП су присутна хеморагична жаришта у паренхиму плућа са локалном имфламацијом што узрокује едем у контузованом делу плућа (*Rendeki et Molnar, 2017*). У односу на тежину повреде и величину контузованог паренхима плућа КП се дели на једноставну КП и КП са респираторном инсуфицијенцијом. Код једноставне контузије плућа присутна су мања појединачна хеморагична жаришта у плућима (некада и читаве мање зоне) без респираторне инсуфицијенције, добро се подноси и пролази без компликација (за 48-72 h). Контузија плућа са респираторном инсуфицијенцијом се јавља код већих сила повређивања, када се стварају хеморагична жаришта у разореном паренхиму уз повећање капиларне пермеабилности. Капалирана пермеабилност у КП се јавља услед активације запаљењског одговора са повећањем концентрације *TNF $\alpha$* , *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *MCP-1* и стварања имуних комплекса који се таложе и

оштећују ендотел капилара. Повећана пропустљивост капилара у КП доводи до екстравазације течности из плућних капилара и појаве интерстицијалног и алвеоларног едема. Алвеоларни едем смањује функцију сурфактанта у регулацији (смањењу) површинског напона алвеола и одржавању алвеола отвореним. Због повреде и бола пацијент плитко и површно дише те се смањује функционални резидулни капацитет (*FRC*, *ITGV*) и приближава волумену затварања алвеола (*closure volumen*). Смањен *FRC* уз повећан интерстицијални притисак и смањену функцију сурфактанта (због алвеоларног едема) у коначном доводи до колапса алвеола са појавом ателектазе контузованог паренхима плућа. Услед ателектазе плућа јавља се десно-леви шант у плућној васкулатури са падом парцијалног притиска кисеоника, падом сатурације и порастом парцијалног притиска угљен-диоксида у крви (*Aufmkolk et al., 1999; Locicero et al., 2018*). Деструкција контузованог плућног паренхима достиже свој максимум унутар 24 h од повређивања (*Coughlin et al., 2016*). Пацијенти код којих је контузовано више од 20% плућног паренхима су у високом ризику за развој АРДС-а, упале плућа и синдрома мултиорганске дисфункције (МОДС) (*Miller et al., 2001; Horst et al., 2016*). Лечење пацијената са тежом формом контузије плућа је продужено, неизвесно и може се завршити смртним исходом. Још увек нису потпуно разјашњени сви патофизиолошки механизми настанка оштећења плућног ткива у КП (*Horst et al., 2017*).

Компликације придружене КП су: лацерација паренхима плућа (јавља се хематопнеумоторакс), стварање пнеумоцела (од малих до гигантских), интрабронхијална хеморагија (јавља се код малог броја пацијената; мала је и обично спонтано стане, мада некада може бити масивна и захтевати хируршко збрињавање) и лобарна инфаркција када се мора извести анатомска ресекција лобуса (*Pharaon et al., 2015*).

Дијагноза контузије плућа се поставља на основу анамнестичких података о повређивању, клиничким прегледом пацијента и допунским методама дијагностике. При клиничком прегледу први знаци се јављају унутар 2–4 h од повређивања и то су: бол на страни повреде, диспнеја, тахипнеја, тахикардија, бледило или цијаноза, поремећај у гасним анализама артеријске крви – хипоксемија ( $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$ ), хиперкапнија (најпре је  $PaCO_2$  нормалан, 25–35 mmHg, а са продубљивањем респираторне инсуфицијенције  $PaCO_2 > 40 \text{ mmHg}$ ) и хипоксија ( $SaO_2 < 90\%$ ) уз респираторну ацидозу. Од радиолошких метода користе се стандардна радиографија грудног коша када су у контузованом делу плућа присутна фокална или дифузна хомогена мекоткивна засенчења контузованог паренхима која се обично јављају након 24–48 h од повређивања (*Pharaon*

*et al.*, 2015). Радиолошка разлика између КП и пнеумоније је у томе што пнеумонична жаришта захватају анатомску целину (нпр. лобус) и спорије еволуирају (*Oikonomou et al.*, 2011). Ипак, код више од 30% пацијената са КП налаз на стандарној радиографуји не указује на присуство контузионих жаришта, због чега се као сензитивнија метода у дијагностици КП препоручује МСЦТ (*Denis et al.*, 2017). МСЦТ налаз у КП „касни“ у односу на развој клиничке слике, те је потребно исти поновити првих 24-36 h од повређивања. Ултразвучни преглед је, такође, високо сензитиван и специфичан у дијагностици КП (*Cohn et al.*, 2010). Радиолошка слика у КП се касније развија и касније повлачи у односу на клиничку слику. Некада радиолошки знаци КП заостају и након више од 14 дана од опоравка пацијента (*Oikonomou et al.*, 2011).

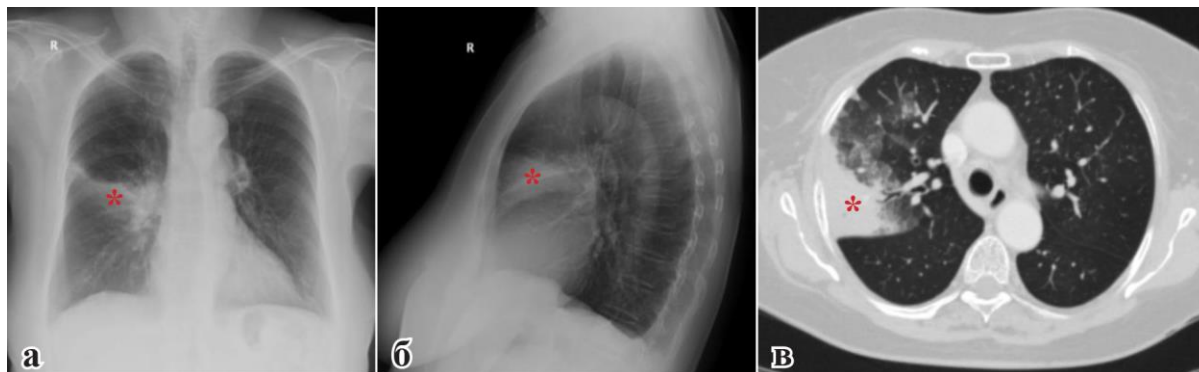
Терапија једноставних контузија плућа подразумева мировање пацијента у полуседећем положају (Фовлеров положај), добру аналгезију, кисеоничну терапију, муколитике, бронходилататоре и физикални третман уз аспирацију секрета. Уколико је потребна надокнада течности мора се бити опрезан и одржавати еуволемија. Због потенцијалног погоршања едема у плућима треба избегавати велике количине течности, а посебно кристалоиде (*Požgain et al.*, 2018). Код тежих форми контузије плућа се поред претходно наведених мера лечења примењује позиција пацијента лицем на доле (prone), а некада се мора применити и инвазивна механичка вентилација. Индикација за механичку вентилацију постоји када су у гасним анализама артеријске крви присутни:  $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$ ,  $PaCO_2 > 40 \text{ mmHg}$ ,  $SaO_2 < 90\%$  и тахипнеја од више од 40 респирација у минути (*Pharaon*, 2015; *Locicero et al.*, 2018). Екстракорпорална механичка вентилација (ECMO) је такође корисна у лечењу тешке форме КП са развојем акутног респираторног дистрес синдрома (АРДС) (*Sellke et al.*, 2015; *Locicero et al.*, 2018). Пацијенти са КП на механичкој вентилацији, а посебно ако је КП удружена са торакалним капком су у повећаном ризику за развој баротрауме и пнеумоније (*Dogrul et al.*, 2020).

Превентивно давање антибиотика и кортикостероида је још увек упитно, с тим да кортикостероиди повећавају ризик од настанка пнеумоније (*Cohn et al.*, 2010).

#### **1.4.4. Пнеумонија**

Пнеумонија представља запаљење плућног паренхима микроорганизмом (Секулић, 2000). Пнеумонија је најчешћа инфективна компликација код политрауматизованих пацијената, посебно када је присутна и траума грудног коша. Учесталост пнеумоније у ТТГК није тако велика и виђа се у 1,5–5,1% пацијената (*Martinez et al.*, 2013; *Peek et al.*,

2020). Етиолошки, стечена (нозокомијална) пнеумонија настаје у повређеном паренхиму плућа, код придружених повреда, некритичне примене више антибиотика, колонизације горњих дисајних путева бактеријама, аспирације секрета у тренутку повређивања, оштећењем локалних заштитних механизма и услед слабљења имуног система. Патофизиолошки пнеумонија је често удружена са контузијом плућа када у контузованом паренхиму долази до појаве бактеријског запаљења које се следствено шири на анатомску целину плућа, најчешће лобус (*Horst et al., 2016*) (Слика 1.20).



**Слика 1.20. Пнеумонија: а) Ртг P-A; б) Ртг DP и в) МСЦТ**  
(пнеумонична жаришта – звездице)

Присуство торакалног капка након ТТГК је један од предиспонирајућих фактора за настанак пнеумоније, пошто се због поремећене механике дисања и смањеног рефлекса кашља (због бола) накупља секрет у дисајним путевима са последичним развојем ателектазе и инфекције (*Offner et al., 1998*). Такође, лечење пацијената са торакалним капком и испод лежећом контузијом плућног паренхима често подразумева примену ендотрахеалне интубације и механичку вентилацију што значајно повећава ризик од настанка пнеумоније (*Deghan et al., 2014*). Поједини аутори не могу јасно детерминисати да ли је пнеумонија узрок или последица АРДС-а (*Recinos et al., 2009*), док су неки искључиви у свом ставу да се пнеумонија јавља након АРДС-а, тј. да је АРДС фактор ризика за развој пнеумоније (*Haider et al., 2017*). У пнеумоничном жаришту често долази до тромбозе ситних крвних судова, због чега је у лабораторијским тестовима коагулације присутно повећање вредности Д-димера.

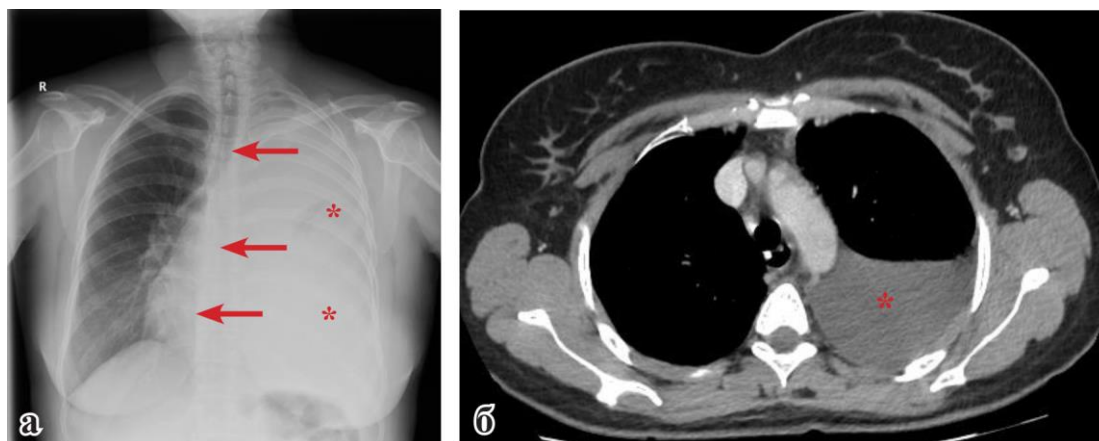
Симптоми и знаци упале плућа су: кашаљ (90%), диспнеа и тахипнеа (60%), обилно стварање спутума (66%), плеурални бол (50%), фебрилност (80%; чешће код старијих пацијената), тахикардија, неспецифични симптоми и знаци запаљења (10–30%; слабост, малаксалост, мијалгија, артралгија, главобоља, бол у трбуху и

ментална конфузија), аускултаторно су присутни пукоти (80%) и ослабљен до нечујан дисајни шум (30%) над оболелим плућем. Уз клиничку слику тешке респираторне инфекције са поремећајем лабораторијских параметара крви и гасним анализама које указују на респираторну инсуфицијеницију, поред стандардне радиографије плућа у *P-A* и латералним позицијама, најсензитивнија радиолошка метода за дијагнозу пнеумоније је МСЦТ (*Oikonomou et al. 2011; Sellke et al., 2015*). Микробиолошки преглед спутума у великој мери разјашњава који микробиолошки агенс је узроковао упалу плућа. У складу са микробиолошким налазом може се ординирати циљана антибиотска терапија. Терапија пнеумоније подразумева примену антибиотика, потпорну терапију, кисеоничну терапију, мере физикалне терапије, а некада и механичку вентилацију.

Код око 20–40% пацијената се у склопу пнеумоније јавља парапнеумонични излив, који може бити некомплицован и компликован. Некомплицован парапнеумонични излив није пурулентан, негативан је на бојење по Граму, не локулира и ресорбује се спонтано на примењену антибиотску терапију у лечењу пнеумоније. Компликовани парапнеумонични изливи су емпијем (јасно пурулентан излив) и локулиран (септиран, ограничен) парапнеумонични излив, када је потребна фибринолитичка или хируршка терапија у смислу дренаже плеуралног простора и/или *VATS*/торакотомија ради евакуације гноја (*Light, 2006*).

#### **1.4.5. Плеурални излив**

Плеурални излив представља патолошко накупљање прекомерне количине плеуралне течности у простору плућне марамице (*Light, 2006*) (**Слике 1.21 и 1.23**). Нормална количина плеуралне течности износи 0,3 ml/kg телесне тежине. Уобичајено настане 0,01 ml/kg/h плеуралне течности у простору плућне марамице и скоро сва се ресорбује лимфатицима паријеталне плеуре (који могу уклонити просечно 0,2 ml/kg/h плеуралне течности). Плеурална течност претежно настаје из паријеталне плеуре, а значајно мање са висцералне плеуре. Механизми настанка плеуралне течности су: 1) филтрацијом из капилара паријеталне плеуре; 2) из интерстицијалног простора плућа; 3) кроз отворе на дијафрагми и 4) код оштећења крвних судова и/или *ductus thoracicus-a* у трауми или неком патолошком стању (малигне болести, туберкулоза и сл.) (*Locicero et al., 2018*).



**Слика 1.21. Масиван плеурални излив са леве стране: а) Ртг P-A, б) МСЦТ**  
(плеурални излив – звездице, померање светлине трахеје и структура медијастинума  
„у здраву страну“ – стрелице)

Филтрација капилара из паријеталне плеуре је доминантни механизам настанка плеуралне течности. Хидростатски притисак у капиларима паријеталне плеуре износи 30 cm H<sub>2</sub>O. Притисак у плеуралном простору је – 5 cm H<sub>2</sub>O, те је укупни хидростатски притисак 30 cm H<sub>2</sub>O – (– 5 cm H<sub>2</sub>O) = 35 cm H<sub>2</sub>O, што фаворизује прелазак течности из капилара паријеталне плеуре у плеурални простор. Укупном хидростатском притиску се „супротставља“ онкотски притисак, који је у крви 34 cm H<sub>2</sub>O, а у плеуралној течности 5 cm H<sub>2</sub>O, те је укупни онкотски притисак 34 cm H<sub>2</sub>O – 5 cm H<sub>2</sub>O = 29 cm H<sub>2</sub>O. Дакле, укупни филтрациони градијент паријеталне плеуре је  $P_{\text{хидростатски}} - P_{\text{онкотски}} = 35 \text{ cm H}_2\text{O} - 29 \text{ cm H}_2\text{O} = 6 \text{ cm H}_2\text{O}$ , што доводи до стварања 0,01 ml/kg/h плеуралне течности у простору плућне марамице. Удео висцералне плеуре у настанку плеуралне течности у нормалним условима је безначајан. Капилари висцералне плеуре су порекла бронхијалних артерија. Хидростатски притисак у капиларима висцералне плеуре је за 6 cm H<sub>2</sub>O мањи од притиска у капиларима паријеталне плеуре (пошто се капилари висцералне плеуре који су порекла бронхијалних артерија дренирају у плућне вене), те је укупни градијент притиска течности из висцералне плеуре у плеурални простор једнак нули (*Light, 2006; Locicero et al., 2018*).

Настанак плеуралне течности из интерстицијума плућа се јавља уколико дође до појаве интерстицијалног едема у плућима услед патолошког процеса (нпр. срчана слабост – повећава се хидростатски притисак у плућним капиларима) или повећања пермеабилности плућних капилара (нпр. услед инфламације у пнеумонији).

Код асцитеса (у цирози јетре, пакреатитису, *Meigs* синдрому, метастазама по перитонеуму, перитонеалној дијализи и сл.) плеурални излив се накупља услед проласка течности из трбуха кроз отворе на дијафрагми, природне или патолошке (уколико су присутни). Притисак у плеуралном простору је негативан, а у трбушној дупљи је позитиван због чега течност из трбуха прелази кроз отворе на дијафрагми и акумулира се у плеуралном простору (*Locicero et al., 2018*).

Вишак плеуралне течности, која може бити трансудат или ексудат (крв, гној, лимфа) се ствара: након оштећења крвних судова паријеталне плеуре (у ТТКГ је ово најчешћи узрок), због присуства малигних ћелија на плеури које компромитују одвођење присутне течности, због повреде *d. thoracicus* и лимфатика плеуре, надржаја паријеталне плеуре и акумулације излива услед слабости срца, јетре, бубрега и других интернистичких обољења и стања (*Light, 2006*).

Плеурална течност се уклања путем плеуралних лимфатика паријеталне плеуре, чиме се спречава претерано накупљање плеуралне течности у простору плућне марамице. На површини паријеталне плеуре, доминантно у нижим партијама и на дијафрагми, су присутни мали, тачкасти отвори – стоме. Стоме су кружни отвори окружени мезотелним ћелијама са микровилима промера 6,2  $\mu\text{m}$  које директно комуницирају и настављају се на лимфатике паријеталне плеуре. Преко стома се у лимфне капиларе паријеталне плеуре одводи течност, протеини и ћелије из плеуралног простора (*Light, 2006; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*).

Капацитет лимфатичног клиренса паријеталне плеуре је 28 пута већи од нормалне брзине стварања плеуралне течности и износи 0,2 ml/kg/h што је за особу од 100 kg телесне тежине 20 ml/h, тј. приближно 500 ml/24h. Стварање плеуралног излива у сувишку настаје када се повећа стварање излива и/или смањи одвођење истог (*Light, 2006; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*).

Стварање плеуралног излива у ТТКГ је последица надражаја и/или оштећења крвних судова паријеталне плеуре.

У дијагностици плеуралног излива превасходно се користи РТГ у *P-A* и латералним позицијама. Ограничење РТГ снимака је то што се некада присутан плеурални излив не може видети пошто је „маскиран“ структурама грудног коша. Да би се плеурални излив видео на РТГ *P-A* снимку потребно је да у плеуралном простору буде најмање 200–300 ml излива (150–400 ml у зависности од конституције). Сензитивнија радиолошка метода за дијагностику плеуралног излива је УЗ плеуралног простора. Још

сензитивнији и специфичнији је МСЦТ грудног коша. На МСЦТ грудног коша се детектују и најмањи плеурални изливи. Терапијска торакоцентеза је индикована када је на МСЦТ-у грудног коша присутна испуњеност плеуралног простора течномшћу са дистанцом од торакалног зида до висцералне плеуре већом од 10 mm. (*Oikonomou et al. 2011*). Уколико је дистанца од торакалног зида до висцералне плеуре мања од 10 mm и није позната етиологија плеуралног излива, евентуално се може извести дијагностичка торакоцентеза.

Биохемијски, плеурални излив може бити трансудат или ексудат. Важно је знати ову разлику пошто је терапијски присуп различит. За разликовање трансудата од ексудата користе се *Light* критеријуми. Код ексудата однос протеина у изливу и серуму је  $> 0,5$ ; однос *LDH* излива и *LDH* серума  $> 0,6$ ; вредност *LDH* излива је две трећине од горње границе нормалне вредности *LDH* у серуму;  $pH < 7,2$ ; вредности глукозе у изливу су  $< 2,2 \text{ mmol/l}$  ( $< 40 \text{ mg/dl}$ ); *LDH* у изливу  $> 1000 \text{ IU/l}$ ; протеини у изливу  $> 25 \text{ g/l}$ ; број неутрофила  $> 500/\text{mm}^3$ ; специфична тежина излива  $> 1018 \text{ g/l}$  (*Light, 2006*) (**Табела 1.1**).

**Табела 1.1. *Light* критеријуми – биохемијски параметри плеуралног излива за разликовање трансудата од ексудата**

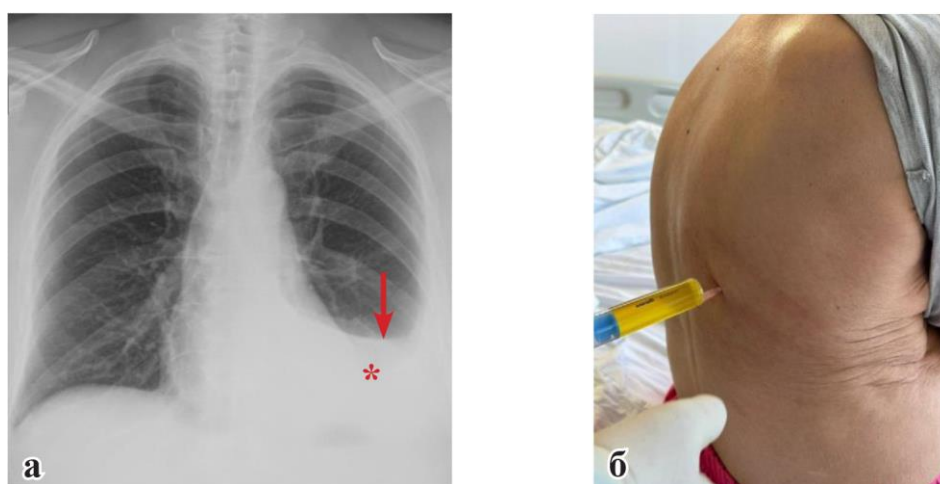
	Трансудат	Ексудат
Однос протеина у изливу и серуму	$< 0,5$	$> 0,5$
Однос <i>LDH</i> излива и <i>LDH</i> серума	$< 0,6$	$> 0,6$
<i>LDH</i> излива	$< 2/3$ горње границе нормалне вредности <i>LDH</i> у серуму	$\geq 2/3$ горње границе нормалне вредности <i>LDH</i> у серуму
Вредност <i>LDH</i> у изливу	$< 1000 \text{ IU/l}$	$> 1000 \text{ IU/l}$
pH	$> 7,2$	$< 7,2$
Вредност глукозе у изливу	$> 2,2 \text{ mmol/l}$ ( $> 40 \text{ mg/dl}$ )	$< 2,2 \text{ mmol/l}$ ( $< 40 \text{ mg/dl}$ )
Количина протеина у изливу	$< 25 \text{ g/l}$	$> 25 \text{ g/l}$
Специфична тежина излива	$< 1018 \text{ g/l}$	$> 1018 \text{ g/l}$
Број неутрофила у изливу	$< 500/\text{mm}^3$	$> 500/\text{mm}^3$
Изглед плеуралног излива	Бистар плеурални излив	Присуство крви, гноја, триглицерида, жучи, фецеса, ...у изливу



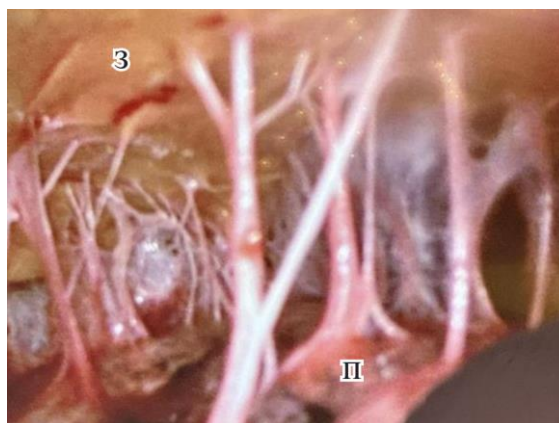
Терапија већих плеуралних излива по типу трансудата који доводе до ателектазе испод лежећег паренхима плућа са појавом респираторне инсуфицијенције подразумева: евакуациону торакоцентезу (у првом реду), дренажу плеуралног простора и евентуално хируршку интервенцију (*VATS*/торакотомију) (Слике 1.22 и 1.23). У зависности од етиологије настанка плеуралног излива примењује се и циљана медикаментозна терапија. У случају постојања ексудата у плеуралном простору индикована је хируршка терапија у смислу дренаже плеуралног простора или *VATS*/торакотомија (Слика 1.24).



**Слика 1.22. Инструменти који се користе у дијагностици и терапији плеуралних излива** (1. плеурофикс сет за торакоцентезу; 2. торакални дрен; 3. *Heimlich* валвула; 4. велики шприц за плеуродезу; 5. кесица талка за плеуродезу; б. дигитални систем за дренажу грудног коша и мониторинг дренаже *Thoraz*<sup>®</sup> *Medela*)



**Слика 1.23. Торакоцентеза: а) плеурални излив лево**  
(Ртг *P-A*; плеурални излив – звездица, *Ellis-Damoiseau* линија – стрелица);  
**б) торакоцентеза**

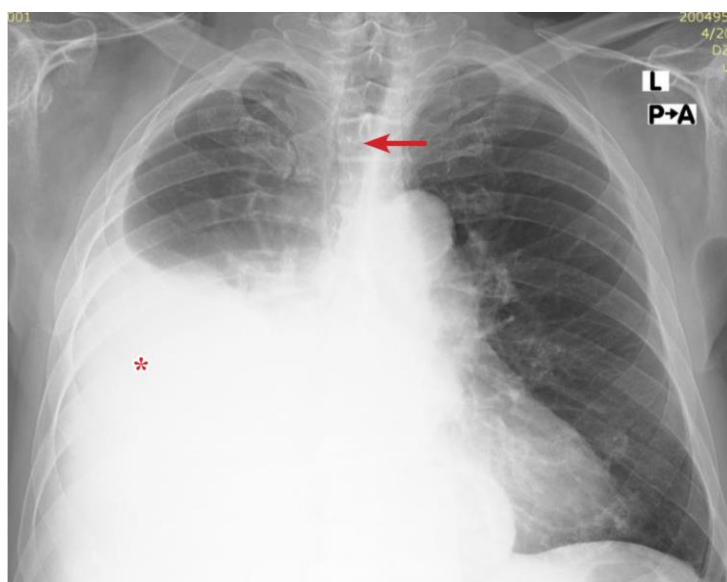


**Слика 1.24 VATS у терапији плеуралних излива**

(обиље прираслица конвекситета плућа и зида грудног коша код рецидивног плеуралног излива, конвекситет плућа – п; зид грудног коша – з)

#### 1.4.6. Ателектаза

Ателектаза представља безваздушност једног (најчешће анатомског) дела плућа или целог плућног крила која настаје услед колапса и консолидације алвеола (*Yin et al., 2021*) (Слика 1.25). Ателектаза је честа компликација у ТТГК са инциденцом од 7,4% до 14,6% и уколико се не лечи на време може изазвати компликације опасне по здравље и живот (*Zhao et al., 2015*). Главне компликације ателектазе плућа су појава хипоксемије услед интрапулмоналног шантовања крви, инфекција у ателектатичном плућном ткиву и АРДС.



**Слика 1.25. Ателектаза десног плућног крила**

**са померањем светлине трахеје „у болесну страну“**

(светлина трахеје – стрелица, поље ателектазе – звездица)

У ТТГК ателектаза настаје због: 1) поремећене механике дисања услед бола и прелома коштаних елемената грудног коша, 2) физичке компресије дела плућа коштанним структурама грудног коша (нпр. паренхим испод торакалног капка), 3) опструкције дисајних путева која најчешће настаје због акумулације секрета или коагулума у истим услед неадекватне тоалете дисајног пута и уклањања секрета (секрет у дисајном путу се неадекватно евакуише због присутног бола који утиче на смањење екскурзија дисајних покрета и супримира кашаљ), 4) спољашње компресије плућа плеуралним изливом (хематоракс, емпијем, реактивни излив итд.) или ваздухом у пнеумотораксу. Због ателектазе у плућима долази до појаве шантовања крви са следственом лошом разменом гасова, хипоксијом, хиперкапнијом и падом сатурације артеријске крви. Такође, ателектатични паренхим плућа је погодно место за развој бактеријске инфекције до пнеумоније.

Ателектаза може захватити било који део плућа од: ацинуса, лобулуса, сегмента, лобуса до читавог плућног крила. Патофизиолошки најчешћи узроци ателектазе у ТТГК су опструкција и компресија плућног паренхима уз смањење количине сурфактанта. Тешка ТТКГ са оштећењем (контузијом) плућа изазива крварења у дисајним путевима са последичном опструкцијом у бронхијама. Ваздух се испод места опструкције постепено ресорбује и настаје ателектаза тог дела плућа. Дисајни покрети и кашаљ су ограничени због бола што онемогућава пуну реекспанзију плућа и доводи до следственог накупљања секрета и крвних угрушака у дисајним путевима са појавом опструкције и ателектазе. Тешка ТТКГ се компликује пнеумонијом и оштећењем алвеоларних ћелија *тип II* због чега се смањује стварање сурфактанта и опада његова функција у смањењу површинског напона алвеола, те настаје колапс истих са развојем ателектазе захваћеног дела плућа. Хематоракс/пнеумоторакс и преломљени коштани делови грудног коша често могу притиском изазивати компресивну ателектазу испод лежећег паренхима плућа (*Weigeldt et al., 2018; Zhao et al., 2015*).

Главни узроци настанка ателектазе плућа у ТТГК су следећи:

- 1) Крварење и едем у паренхиму плућа што смањује вентилацију и комплајансу плућа и ниво сурфактанта у алвеолама;
- 2) Опструкција на нивоу бронхија услед њиховог оштећења у трауми са крварењем и стварањем угрушака у дисајном путу који блокорату дисталне бронхиоле. Ваздух се испод нивоа блокаде бронхиола постепено ресорбује доводећи до колапса алвеола и ателектазе;

- 3) Компресивна ателектаза услед компресије плућа ваздухом (код пнеумоторакса) и/или изливом (крв код хематоторакса);
- 4) Контузија плућа са едемом у паренхиму и оштећењем алвеоларних ћелија *tip II* што смањује површински напон алвеола и комплајансу плућа;
- 5) Превелика надокнада течности код присутне контузије плућа доводи до реперфузионе повреде плућа резултујући настанком едема плућа и следственом ателектазом;
- 6) Торакални капак са колапсом тог дела зида грудног коша и поремећеном механиком дисања врши компресију на паренхим плућа са развојем ателектазе (посебно ако је удружен са испод лежећом контузијом плућа);
- 7) Секундарна инфекција плућа, када су ателектазом захваћени претежно доњи делови (лобуси) плућа;
- 8) Бол грудног коша због којег су екскурзије респираторних покрета смањене, а кашаљ се избегава – дисање је плитко (што доводи до некомплетне реекспанзије алвеола) уз нагомилавање секрета у дисајним путевима са блокадом дисајног пута дистално и појавом ателектазе;
- 9) Аспирација у бесвесном стању са обструкцијом дисајних путева и настанком ателектазе дистално од опструкције;
- 10) Услед мировања у постели након трауме долази до смањене дистрибуције гасова у доњим деловима плућа са развојем ателектазе.

Симптоми развоја ателектазе у ТТГГ су у почетку благи и неспецифични: осећај гушења, кратак дах и палпитације. Постепено погоршање симптома и знакова се јавља са развојем опсежније ателектазе (услед поремећене механике дисања и супримирања кашља због бола) са изненадним развојем диспнеје, цијанозе, десатурације, хипоксемије, хиперкапније и погоршања бола у грудном кошу, а некада су присутне и хемоптизије. Дисајни шум изнад места ателектазе је нечујан са присутном перкуторном потмулошћу (*Zhao et al., 2015*).

Од допунских дијагностичких метода најзначајније су стандардна радиографија плућа у *P-A* и латералним позицијама на којој се види присутно мекоткивно засенчење ателектатичног дела плућа са повлачењем светлине трахеје у болесну страну и МСЦТ плућа са јасним мекоткивним пољима безваздушности плућа.

Циљ терапије ателектазе плућа је елиминација свих фактора који су довели до ње што подразумева комплетну дренажу/ослобађање дисајног пута, уклањање спољашњих

фактора компресије плућа и одржавање алвеола отвореним, чиме се постиже ре-експанзија плућа и поспешује плућна функција са кориговањем присутне хипоксемије. У терапији ателектазе се користи: бронхоскопија са аспирацијом спутума, кисеонична терапија, добра аналгезија, антибиотици (због контузије плућа и хипостатске пнеумоније), физикални третман (у првом реду постурална дренажа), дренажа грудног коша код пнеумоторакса и код плеуралне ефузије (ако је присутна компресија изливом > 30% плућног паренхима), локална фибринолитичка терапија (коагулум услед старог хематоторакса се третира фибринолитицима након пласирања дрена у плеурални простор) и хируршка терапија. Индикације за хируршко лечење ателектазе плућа су: 1) ателектаза плућа која је рефрактарна на све примењене конзервативне методе лечења; 2) инкапсулиран плеурални излив који се не може у целости издренирати, а изазива ателектазу; 3) када је присутан кортекс по висцералној плеури који спречава адекватну реекспанзију плућа; 4) коагулум или апсцес у плеуралном простору који се не може уклонити затвореном дренажом грудног коша; 5) вишеструки преломи ребара, колапс торакалног зида или торакални капак који захтевају хируршку фиксацију; 6) када је присутна чврста фиброза ателектатичног плућа која се мора подвргнути анатомској или атипичној ресекцији (*Zhao et al., 2015; Yin et al., 2021; Huang et al., 2016; Wijfels et al., 2019*).

#### 1.4.7. Емпијем плеуре

Емпијем плеуре представља загној у простору плућне марамице, те се може дефинисати и као пурелентна плеурална ефузија (*Le Roux et al., 1986; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*) (**Слика 1.26**). Као компликација у ТТГК емпијем плеуре се виђа код присуства старог хематоторакса, инкомплетно евакуисаног коагулума из плеуралног простора и као компликација пнеумоније (компликовани парапнеумонични излив). Може захватити читав плеурални простор или бити инкапсулиран. Емпијем у ТТГК није тако чест и присутан је код 3,1% пацијената (*Eren et al., 2008*). У склопу одложеног хематоторакса виђа се код 7,4–11,8% пацијената са ТТГК (*Brekke et al., 2021*). Када се емпијем плеуре јави као компликација ТТГК повећава се морбидитет и продужава хоспитализација пацијената, а уколико се не лечи могућа је системска инфекција са развојем сепсе и смртни исход (*Eren et al., 2008*).



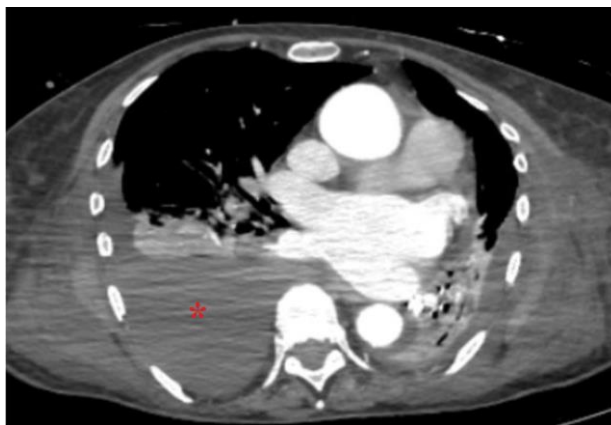
**Слика 1.26. Гној у торакалној боци након дренаже емпијема**

У еволуцији емпијема плеуре (најчешће у оквиру 3-6 недеља од почетка обољевања) препознају се два стадијума са својим фазама: *акутни* стадијум са ексудативном (фаза I) и фибринопурулентном фазом (фаза II) и *хронични* стадијум (фаза III). У ексудативној фази је присутан замућен плеурални излив који по биохемијским параметрима одговара ексудату; танак слој фибрина се налази по висцералној и паријеталној плеури, али не спречава комплетну реекспанзију плућа након дренаже плеуралног простора и евакуације излива. Фибринопурулентна фаза се карактерише већим накупљањем фибрина претежно по паријеталној плеури, с тим да је фибрин у мањој мери присутан и на висцералној плеури. Плеурални излив у овој фази II емпијема је јако замућен или може бити гној, а могућа је и појава локулације излива. Плуће је са дебелим наслагама фибрина по плеури, али се након дренаже плеуралног простора и евакуације гноја може реекспандовати. Хронични стадијум емпијема плеуре (фаза III) се обично јавља 3–4 недеље од почетка болести уколико пацијент није лечен. У трећој фази емпијема долази до прорастања фибробласта и стварања кортекса са чврстим колагеним влакнима по висцералној и паријеталној плеури. Густ гној и настали дебели кортекс „заробе“ плуће, које постаје нефункционално и не може се реекспандовати уколико се не уради благовремена декортикација. У коначном, ако се емпијем не лечи, унутар шест недеља од почетка инфекције артериоле прорастају кортекс и даља хируршка интервенција у смислу одвајања кортекса са висцералне и паријеталне плеуре је јако отежана, тј. практично немогућа (Light, 2006; Sellke et al., 2015).

Компликације емпијема плеуре се могу јавити у било ком тренутку обољевања, али су чешће у хроничној фази. Као најчешће компликације емпијема плеуре описане су: фиброза и стварање „ожиљака“ на плућима, деформитети зида грудног коша (због

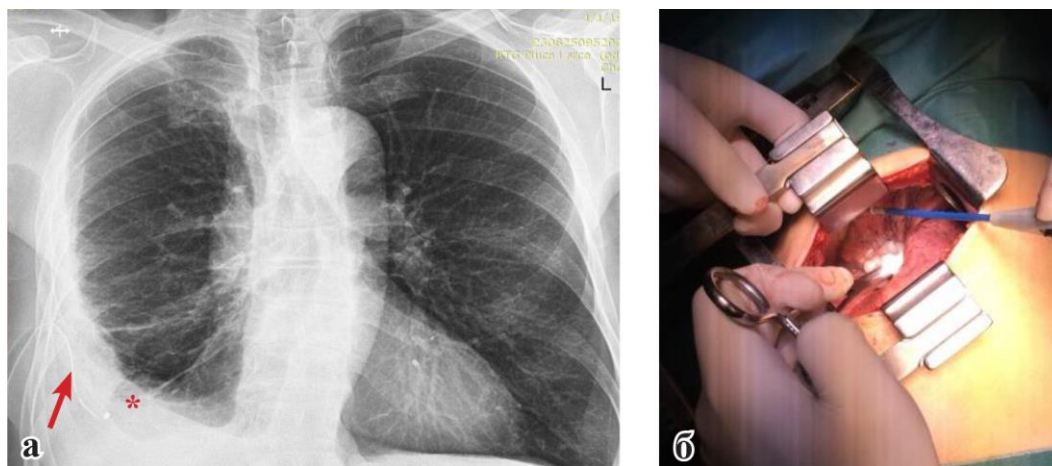
прорастања ожиљног ткива кроз међуребарне просторе који се контрахују и постају ужи), плеурални бол са појавом кратког даха (због претходно поменутог прорастања ожиљног ткива у зид грудног коша са захватањем интеркосталних нерава), таложење калцијума у фиброзном кортексу и формирање „кости“, развој бронхоплеуралне фистуле са експекторацијом гноја, *empyema necessitatis* - пробој гноја кроз мека ткива зида грудног коша, сепса, остеомијелитис ребара и/или кичмених пршљенова, медијастинални апсцес, перикардитис и дренажа гноја из плеуралног простора у трбушну дупљу (веома ретко). Понекад је у неким случајевима обољевања од емпијема плеуре присутно и спонтано излечење са настанком фиброторакса и рестриктивним поремећајем вентилације (*Le Roux et al., 1986; Sellke et al., 2015; Locicero et al., 2018*).

Дијагноза емпијема се поставља: 1) када су присутни знаци инфективног синдрома са кашљем и отежаним дисањем уз на РТГ *P-A* грудног коша видљиву мекотквину сенку латероузлазног тока која потискује светлину трахеје и медијастинум у супротну страну, 2) МСЦТ-ом грудног коша на којем се емпијем плеуре јасно види као течно-гнојна колекција (**Слика 1.27**), 3) УЗ плеуре који такође приказује присуство течне гнојне колекције у плеуралном простору и 4) торакосинтезом. Коначна дијагноза емпијема плеуре се поставља дијагностичком торакоцентезом, када се из плеуралног простора узоркује замућен излив по типу ексудата или гној (*Light, 2006*) (**Слика 1.26**).



**Слика 1.27.** Емпијем плеуре (МСЦТ; гнојна колекција – звездица)

Терапија емпијема подразумева затворену (ретко и отворену) дренажу плеуралног простора, антибиотску терапију, локалну примену фибринолитика у плеуралном простору, супортивне мере у борби против присутне системске инфекције и евентуално хируршку терапију у смислу *VATS*/торакотомије са евакуацијом гноја уз декортикацију плућа (*Holsen et al., 2019*) (**Слика 1.28**).



**Слика 1.28. Терапија емпијема плеуре: а) дренажа плеуралног простора** (Ртг *P-A*; гнојна колекција – звездица, торакални дрен у гнојној колекцији – стрелица);  
**б) декортикација плућа**

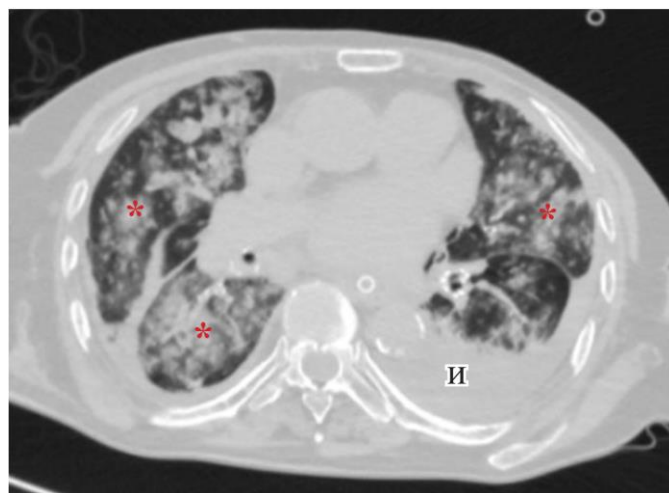
#### 1.4.8. Акутни респираторни дистрес синдром

Акутни респираторни дистрес синдром (АРДС) представља акутно, дифузно, инфламаторно оштећење плућа (*Haider et al., 2017*) (Слика 1.29). Прва дефиниција АРДС-а предложена је од стране Ashbaugh-а и сарадника 1967. године и описује АРДС као „рапидно прогресивну респираторну слабост изазвану некардиогеним едемом плућа која због тешке артеријске хипоксемије и отежаног дисања захтева механичку вентилацију“ (*Cuttis et al., 2016*). Бројни су синоними АРДС-а: некардиогени едем плућа, ДаНанг плућа (*DaNang lung*), Нам плућа (*Nam lung*), „бела“ плућа. Редифиниција АРДС-а из 2011 године позната и као „Берлинска дефиниција“ наводи да постоје три облика АРДС-а у односу на степен хипоксемије: благ ( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ), умерен ( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ) и тежак ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ) (*The ARDS Definition Task Force, Ranieri et al., 2012*).

Патофизиолошки у АРДС-у су кључна два момента: 1) дисрегулација инфламације и 2) оштећење алвеоларне баријере. Због оштећења алвеоларне баријере долази до дифузног оштећења алвеола и ендотела капилара плућа услед чега неутрофили атхерирају на ендотел капилара и стварају отворе на базалној мембрани. Кроз настале отворе на базалној мембрани капилара у интерстицијум прелазе велики протеини из плазме (нпр. албумин). Вишак протеина у интерстицијуму ремети Старлингов еквипријум услед чега долази до појаве дифузног едема интерстицијума који се шири и на алвеоле, што у коначном отежава и смањује размену гасова и редукује комплајансу плућа. Услед повећања васкуларне пермеабилности повећава се тежина плућа и редукује поље ваздушности



плућа што се препознаје кроз хипоксемију и обострано дифузно мекоткивно засенчење у плућима на стандардној радиографији грудног коша (*Haider et al., 2017*).



**Слика 1.29.** АРДС (МСЦТ; дифузне мекоткивне инфилтративне сенке обострано – звездице, плеурални излив лево – и)

Акутни респираторни дистрес плућа се јавља код директне повреде плућа (торакална траума, пнеумонија или аспирација) или индиректно (екстра-пулмонални инсулт – сепса, хиповолемијски шок, панкреатитис) (*Rocco et al., 2005*). Тупа торакална траума је описана као један од главних фактора ризика за развој АРДС-а. Описано је да се тежи облици АРДС-а јављају код пацијената са ТТГК (*Maier et al., 2015; Haider et al., 2017; Matthay et al., 2012*). Поред торакалне трауме, АРДС се може јавити и код: бактеријске и вирусне пнеумоније, системске сепсе, аспирације желудачног садржаја, хиповолемијског шока у склопу тешке политрауме, акутног панкреатитиса, као реакција на трансфузије, као реакција на неке лекове и гљивичне и паразитарне инфекције плућа (*Matthay et al., 2012*). Поједине особе су посебно предиспониране за развој АРДС-а и мултипле органске инсуфицијенције (МОДС) након трауме и у септичном шоку. Развоју АРДС-а и МОДС-а су предиспонирани: хронични алкохоличари, дугогодишњи активни пушачи и особе са специфичним генетским кодом. Постоји више од 25 гена који учествују у регулацији запаљења, коагулацији, функцији ендотела, стварања реактивних кисеоничних радикала и апоптози, а повезани су са развојем АРДС-а (*Christie et al., 2012*). Изненађујућа је чињеница да је АРДС фактор ризика за развој пнеумоније, пошто је доказано да се пнеумонија јавља након или у наставку АРДС-а (*Haider et al., 2017*).

Вероватноћа развоја АРДС-а се повећава ако се достигне одговарајући и довољан инфламаторни стимулус – „први удар“, што је најчешће комбинација ТТГК и бројних других повреда независно од њихове тежине (*Seitz et al., 2011*). Хируршка интервенција непосредно након повређивања, због додатног пораста нивоа проинфламаторних цитокина у серуму, представља „секундарни удар“ за развој АРДС-а (*Easton et al., 2014*).

Патогенеза АРДС-а подразумева дисрегулисану инфламацију, неодговарајућу акумулацију и активацију леукоцита и тромбоцита, неконтролисану активацију коагулационе каскаде уз повећану пермеабилност епителне и ендотелне баријере алвеоларних ћелија и капилара (*Matthay et Zimmerman, 2005*). Деликатан баланс између протективног и штетног (повређујућег) одговора урођеног и стеченог имунитета и хемостатског пута одређује да ли ће доћи до прогресивног оштећења алвеола или њиховог опоравка. Снажан предуслов за настанак АРДС-а је запаљење које настаје услед активације урођеног имуног одговора. Урођени имуни одговор се активира након везивања спољашњих фактора и ендогених молекула за рецепторе за препознавање образаца (*PRR, Pattern recognition receptors*) на алвеоларном епителу и на алвеоларним макрофагима (*Toll like receptors*). Спољашњи фактори су страни антигени, најчешће продукти микроорганизама, који активирају са патогеном повезане молекуларне обрасце (*PAMP, Patogen-associated molecular patterns*). Ендогени молекули запаљења активирају са оштећењем повезане молекуларне обрасце (*DAMP, Damage-associated molecular patterns*) (*Opitz et al., 2010*). Након активације урођеног имуног система неутрофили формирају „неутрофилне екстраћелијске замке“ (неутрофулне латице хроматина и антимикуробних фактора који уништавају бактерије уз локално ослобађање хистона) које могу оштетити алвеоларни епител (*Mantovani et al., 2011*). Комуникација између инфламаторних (неутрофили) и хемостатских ефекторних ћелија (тромбоцити) може утицати на развој АРДС-а у појединим стањима као што су: аспирација желудачног садржаја, сепса и након поновљених трансфузија (*Caudrillier et al., 2012*). Суштински, исти инфламаторни механизми у акутном инфламаторном одговору организма који, када су контролисани, учествују у одбрани од патогена могу у случају ексцесивне активације оштетити плућа и изазвати АРДС. Деструктиван утицај неконтролисаног акутног инфламаторног одговора на паренхим плућа настаје услед: ослобађања протеаза из леукоцита, стварања реактивних кисеоничних радикала, неконтролисане синтезе хемокина и цитокина и ангажовања *Toll like* рецептора и липидних медијатора. У ко-

начном, запаљењем изазвана повећана пропустљивост микроваскуларне баријере доводи до акумулације течности засићене протеинима у интерстицијуму са развојем интерстицијалног едема, који се шири и у алвеоле. Повећана васкуларна и епителна пропустљивост и велика количина цитокина запаљења доводе до преласка леукоцита и еритроцита у алвеоле. Интерстицијални и алвеоларни едем уз оштећење алвеолокапиларне мембране и присуство ћелија запаљења у алвеолама утичу на смањење комплајансе плућа и смањење размене гасова са појавом хипоксије (*Mantovani et al., 2011; Caudrillier et al., 2012*).

Епител алвеола чине два типа ћелија- алвеоларна ћелија *tip I* и алвеоларна ћелија *tip II*. Алвеоларне ћелије *tip I* чине велику већину епитела алвеола, пљоснате су и са малим бројем органела; главна улога им је у формирању алвеоло-капиларне мембране и у размени гасова; њихово оштећење доводи до повећаног уласка и смањеног одвођења течности из алвеола. Алвеоларна ћелија *tip II* је заступљена у мањем броју, одговорна је за стварање сурфактанта и служи као прогениторна ћелија за обе алвеоларне епителне ћелијске линије. Алвеоларне ћелије *tip II* су отпорније на повреду, али њихово повређивање и нефункционисање утиче на смањене секреције плућног сурфактанта услед чега се повећава површински напон у алвеолама. Повећан површински напон у алвеолама доводи до смањењења комплајансе плућа и развоја ателектазе. Типична хистолошка слика АРДС-а је дифузно алвеоларно оштећење са формирањем хијалиних мембрана на зиду алвеола. Хипоксија која настаје као последица овог стања се продубљује са настанком интрапулмоналног шантовања крви (*Kao et al., 2015*).

Пермеабилност алвеоларног епитела и ендотела капилара је контролисана од стране више медијатора, путева медијације и молекуларних система. Најважнији протеин за одржање интегритета ендотелне баријере у капиларима плућа је васкуларни ендотелијални кадерин (*VE-cadherin*). Едем плућа у запаљењу настаје када се леукоцитним сигнаlima, антителима (на *VE-cadherin* и *TNF $\alpha$* ), тромбином и васкуларним епителијалним фактором раста (*VEGF*) разоре епителне везе које одржава *VE-cadherin* (*Zemans et al., 2009*).

Ресорпција алвеоларног едема се одвија кроз алвеоларни епител *tip I* и *tip II* векторисаним транспортом натријума и хлора и стварањем осмотског градијента чиме се реасорбује течност из алвеоларног лумена.

Дијагноза АРДС-а се поред Берлинских критеријума поставља и на основу јасно изражене респираторне инсуфицијенције уз хипоксију и карактеристичну радиолошку слику. Код АРДС-а су на стандардном РТГ грудног коша *P-A* у плућима обострано присутне дифузне мекоткивне сенке што се потврђује на МСЦТ грудног коша. Дифе-

реницијално дијагностички посебно треба бити опрезан у циљу разликовања едема плућа због срчане слабости од АРДС-а (*Cuttis et al., 2016*).

Тачан редослед метаболичких и имунолошких збивања која провоцирају имунокомпетентне ћелије да нападну ендотел плућних капилара и доведу до АРДС-а још увек није детаљно објашњен. Лечење АРДС-а је превасходно усмерено на распираторну и кардиоваскуларну потпору, мада се покушава и са модификацијом функције неутрофила (*Cuttis et al., 2016*). Приликом механичке вентилације пацијената примењује се протективна вентилација у којој су ниски притисци у дисајним путевима и респираторни волумен. Протективном механичком вентилацијом се поштеђује алвеоларни епител и ендотел капилара и тиме смањује едем плућа, успорава механосензитивни проинфламаторни пут (смањује се накупљање неутрофила у алвеолама и снижавају нивои ИЛ- 6, ИЛ- 8 и рецептора 1) и побољшава функција осталих органа и органских система (*Villar et al., 2006*). Ограничавање уноса течности код пацијента са АРДС-ом доводи до смањења хидростатског притиска у васкулатури плућа што смањује и интерстицијални и алвеоларни едем плућа (по Старлинговом закону - код повећане пермеабилности крвних судова нижи хидростатски притисак у крвним судовима смањује трансваскуларну филтрацију течности). Аспирин се показао као ефикасан у превенцији оштећења плућа код аспирације киселог садржаја и трансфузијом изазваног АРДС-а (*Looney et al., 2009*). Екстракорпорална мембранозна вентилација се примењује у лечењу пацијената оболелих од АРДС-а, са идејом да се „да времена плућу да се опорави“ (*Brodie and Bacchetta, 2011*).

## 1.5. Одговор организма на тупу трауму грудног коша

Главна карактеристика трауме је некроза ткива и смрт ћелија као директан резултат повређивања или као последица одложене запаљењске реакције организма са развојем септичних компликација и МОДС-а (*Larsen, 2012*).

Непосредно по повређивању организм реагује преко два имунолошка механизма који се дешавају истовремено (*Hutchins et al., 2014*). Први је проинфламаторни механизам означен као системски инфламаторни одговор (СИРС, *SIRS, Systemic inflammatory response syndrome*), док је други, имуносупресивни, механизам означен као компензаторни анти-инфламаторни синдром (*CARS, Compensatory anti-inflammatory response syndrome*). Доказано је да су плућа централни орган имуности и у нормалном, здравом, стању организма и у болести (*Martin and Frevert, 2005*). Улога плућа у

координацији ендогеног инфламаторног одговора на трауму је доминантна, иако још увек нису откривени сви целуларни и молекуларни механизми којим плућа остварују ову своју улогу (*Ehrnthaller et al., 2015*).

Као и у свакој другој трауми, након ТТГК активира се имуни систем у циљу залечења организма. Доказано је да директна ТТГК доводи до значајног повећања експресије инфламаторних протеина, што некада може довести до развоја АРДС-а (*Haider et al., 2017*). Запаљењски одговор може бити локални и системски. Системско запаљење у ТТГК је последица активације и продукције хормоналних, метаболичких и имунолошких медијатора у садејству са хемодинамским одговором. Системски инфламаторни одговор је привремен и добро избалансиран између проинфламаторних и антиинфламаторних медијатора. У случају теже трауме грудног коша може доћи до прекомерног проинфламаторног одговора, што додатно отежава зацељење. Траума, само по себи, представља први удар („*first hit*“), а хируршка интервенција (торакоцентеза, дренажа плеуралног простора, VATS/торакотомија) представљају други удар на организм („*second hit*“). Имуни систем се у одговору на ударе на организм може исцрпети, а организм постати подложен на инфекције до сепсе. Управо се, ради избегавања секундарног удара на имуни систем, хиповолемије, ацидозе и коагулопатије, реконструктивне хируршке интервенције након ТТГК изводе одложено (*Craveiro et al., 2009*).

### **1.5.1. Системски запаљењски одговор организма у тупој трауми грудног коша**

Системски запаљењски одговор организма у ТТГК се састоји од: хормонског, метаболичког, хемодинамског и имунолошког одговора.

#### **1.5.1.1. Хормонски одговор**

Хормонски одговор на трауму подразумева активацију неуро-ендокриног одговора на стрес са ослобађањем хормона стреса – адреналина и кортизола, али и глукагона, хормона раста, алдостерона и анти-диуретског хормона. Неуро-ендокрини одговор на трауму је у доброј корелацији са величином трауме. Аферентни импулси са места повреде стимулишу секрецију хипоталамусних хормона који делују на хипофизу, што у коначном доводи до ослобађања кортизола из кортекса надбубрежне жлезде. Норадреналин се ослобађа директно у плазму из симпатичких нервних завршетака, а адреналин се секретује из медуле надбубрежне жлезде као последица активације симпатичког нервног система. Постоје докази да су особе женског пола у трауми заштићеније од

мушкараца због протективног ефекта естрогена и мањка прекурсора естрадиола и тестостерона – дехидроепиандростерона (*May et al., 2008*).

### **1.5.1.2. Метаболички одговор**

У метаболичком одговору на ТТГК у првих неколико сати до једног дана најпре долази до успоравања метаболизма, а потом се јавља хиперметаболичка фаза са катаболизмом. У хиперметаболичкој фази је присутна повећана потреба ткива за кисеоником. Катаболизам који уследи доводи до слабења костију, мишића и масног ткива са порастом гликонеогенезе што узрокује хипергликемију. Хиперметаболичка фаза након мање ТТГК обично траје до седам дана, а уколико траје дуже од седам дана до две недеље, постоји велика вероватноћа да пацијент развија СИРС са инфекцијом и сепсом. Код пацијената са респираторним коморбидитетима (ХОБП, емфизем плућа и астма) смањена је физиолошка резерва и способност да се у хиперметаболичкој фази ткивима обезбеди довољна количина кисеоника, те се често опште стање пацијента погорша (*Smith, 2007*).

### **1.5.1.3. Хемодинамски одговор**

Хемодинамски одговор на ТТГК се јавља уколико је присутно крварење. Састоји се од иницијалне фазе шока и фазе протока (хиперметаболична фаза). Фаза шока траје до 24h, када настала хиповолемија узрокује продужену периферну вазоконстрикцију, ретенцију натријум-хлорида и воде и „повлачење“ крви са периферије у виталне органе. Након терапијског давања течности наступа хиперметаболичка или фаза протока са вазодилатацијом и порастом протока крви у виталним органима, у мишићима и повређеним ткивима. У хиперметаболичкој фази се повећава потрошња кисеоника (због значајне активности ћелија које учествују у зарастању) и јавља се катаболизам мишића и глуконеогенеза. Повећање потрошње кисеоника је праћено тахикардијом, повећаним ударним волуменом срца, повећаном респираторном фреквенцијом и вазодилатацијом као компензаторним механизмима. Микроциркулација је у трауматизованом ткиву оштећена услед повреде крвних судова и/или због микротромбозе унутар истих. Доставка хранљивих материја у повређеном ткиву због оштећене микроциркулације зависи од градијента концентрације (због чега је хипергликемија јако корисна), а јавља се и локална вазодилатација са повећањем пропустљивости капилара и следственим локалним едемом. Микроциркулација трауматизованог ткива се опоравља за три до седам дана, до када се нормализују пропустљивост капилара, едем ткива и хипергликемија.

Дисбаланс у микроциркулацији који траје дуже од седам дана, знак је да су наступиле компликације. Симптоми и знаци фазе протока (тахикардија, повећана фреквенција распирација, леукоцитоза и повишена телесна температура) пролазе за пар дана, а уколико трају дуже од пет дана треба сумњати да су наступиле компликације (*Kohl and Deutschman, 2006*).

#### **1.5.1.4. Имунолошки одговор**

У склопу имунолошког одговора организма непосредно по ТТГК долази до ослобађања: а) локалних медијатора запаљења из повређеног ткива, б) ослобађања ДАМП молекула, в) активације каскаде комплемента, г) активације каскаде коагулације, д) ослобађања про и антиинфламаторних цитокина и њ) активације ћелијски посредоване имуности.

Имунолошки одговор на ТТГК је у сталном балансирању проинфламаторног и антиинфламаторног стања у циљу оздрављења организма. У случају да превлада проинфламаторни одговор организма настају компликације по типу СИРС-а, МОДС-а и АРДС-а. Уколико преовлада антиинфламаторни одговор, услед имуносупресије организам постаје склон инфекцијама.

##### **а) Локални медијатори запаљења**

Од локалних медијатора запаљења у имунолошком одговору на трауму најзаступљенији су метаболити арахидонске киселине и кинина. Такође се из мастоцита ослобађа хистамин. Наведени медијатори имају кратак полуживот, али су ефекти које локално изазивају дуготрајнији и не зависе директно од концентрације медијатора у серуму. Локални медијатори доводе до повећане пропустљивости капилара, отока у ткиву и стимулишу локално накупљање имуних ћелија.

##### **б) Са оштећењем повезан молекуларни образац – ДАМП у тупој трауми грудног коша**

Са оштећењем повезан молекуларни образац – ДАМП (*DAMP, Damage-associated molecular patterns*) представља ендогени окидач инфламације у којем се из повређених и некротичних ћелија ослобађају ДАМП молекули (алармини, „*danger signals*“).

Молекули ДАМП-а су ендогени једарни, митохондријални или цитоплазматски молекули који имају своју физиолошку улогу унутар ћелије (*Vourc'h et al., 2018*). Молекули ДАМП-а се након повреде ослобађају из оштећене или умируће ћелије и/или из екстрацелуларног матрикса. Алармини се из ћелије ослобађају након ћелијског

стреса или непрограмиране ћелијске смрти (некрозе ћелије), док приликом апоптозе нема ослобађања алармина (*Nery et al., 2015*).

Молекули ДАМП-а ослобођени из ћелије у екстрацелуларном простору делују као ендогени сигнали опасности и покрећу инфламацију тј. као медијатори индиректно стимулишу „стерилан“ запаљењски одговор (*Xia et al., 2018*). Молекули ДАМП-а привлаче неутрофиле и макрофаге, повећавају васкуларну пропустљивост и редукују перфузиони притисак у микроциркулацији и у повређеном ткиву (*Vourc'h et al., 2018*).

Најпознатији ДАМП молекули дати су у Табели 1.2.

**Табела 1.2. Најпознатији ДАМП молекули**

Локација ДАМП молекула	Тип ДАМП молекула
<b>Екстрацелуларни матрикс</b>	Фибриноген, бигликан, декорин, версикан, нискомолекулски хијалуронан, хепаран сулфат, фибронектин (ЕДА домен), тенасцин Ц
<b>Интрацелуларно</b>	<b>Цитоплазматски</b> – мокраћна киселина, протеини <i>S100B</i> , <i>Heat shock</i> протеини, <i>ATP</i> , <i>F</i> -актин, циклофилин А, Аβ <b>Једарни</b> – хистони, <i>HMBG1</i> , <i>HMGNI</i> , ИЛ-1α, ИЛ-33, <i>SAP130</i> , <i>DNA</i> , <i>RNA</i> <b>Митохондријални</b> - <i>mtDNA</i> , <i>TFAM</i> , формил пептид, <i>mROS</i> <b>Ендоплазматски ретикулум</b> - калретикулин <b>У ћелијским гранулама</b> – дефенсини, катхелицидин ( <i>LL37</i> ), неуротоксин генерисан у еозинофилима, гранулизин <b>У ћелијској мембрани</b> – синдекани, глипикани

Активација имунолошког система организма се одвија на два начина: спољашњим факторима, страним антигенима – ПАМП (*PAMP, Patogen-associated molecular patterns*, са патогеном повезани молекуларни обрасци) и ендогеним молекулима – ДАМП. (*Relja et al., 2018*).

Када се ДАМП молекули ослобођени из оштећене или некротичне ћелије нађу у крви везују се за ПРР (*Pattern recognition receptors*, рецептори за препознавање образаца) на површини ћелија. Рецептори за препознавање образаца за које су се везали ДАМП молекули преко неколико сигналних путева (*tool like receptors* – *TRL2*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR7*, *TLR 8*, *TLR9*, *RAGE*, *NLRP1*, *NLRP3* и сл.) активирају ефекторне имуне (антиген презентујуће ћелије и полиморфонуклеари) и неимуне ћелије имуног система,



које потом ослобађају цитокине, што у коначном доводи до појаве „стерилне инфламације“ у склопу системског имуног одговора организма (*Vourc'h et al., 2018; Frevvert et al., 2018; Roch et al., 2018*).

Ни један од ДАМП биомаркера још увек није уведен у рутинску клиничку праксу, иако повишене вредности ДАМП молекула позитивно корелишу са морбидитетом и морталитетом код трауматизованих пацијената и могу се користити као маркери тежине повреде и праћења пацијената (*Bhargava et al., 2012*). Скорашње студије указују да су нивои ДАМП молекула – *HSP70* (*Heat shock protein 70*), протеина *S100B*, мокраћне киселине и фибриногена, повишени у ТТГК (*Relja et al., 2018*). Тренутно, још увек, нема јасних података да ли повишени нивои ДАМП молекула у плазми могу бити добар предиктор настанка плеуропулмоналних компликација након тупе трауме грудног коша.

#### **в) Активација каскаде комплемента у тупој трауми грудног коша**

Активација каскаде комплемента се одвија на три начина: комплексима антиген-антитело, компонентама ћелијског зида бактерија и манан-везујућим лектинским путем. Манан-везујући лектин је серумски протеин који везује угљенохидрате и циркулише у комплексу са серинским протеазама (манан-везујуће лектинске серинске протеазе). Компоненте комплемента се активирају манан-везујућим лектинским комплексима који су за себе везали микроорганизме. Продукти активације комплемента директно лизирају стране антигене (бактерије), врше опсонизацију антигена, привлаче неутрофиле и активирају тромбоците. Активација система комплемента у трауми је у блиској повезаности са коагулационом каскадом преко тромбина који активира *C5a* компоненту комплемента (*Petersen et al., 2001*).

#### **г) Активација коагулационог система у тупој трауми грудног коша**

Непосредно по ТТГК долази до активације коагулационог система у склопу репарације ткива. Проинфламаторни цитокини активирају коагулациону каскаду класичним или унутрашњим путем. У хиперкоагулабилној, иницијалној фази створени тромбин повећава цепање фибриногена, а настали фибрински мономери се полимеризују и стварају стабилни фибрински угрушак. У овој, хиперкоагулабилној, фази долази до трошења фибриногена и последичног смањења његове количине у плазми (*Guisasola et al., 2015; Guisasola et al., 2018*). У следећих неколико сати, услед смањене перфузије ткива и појачаног стварања тромбина ендотел ослобађа тромбомодулин. Тромбомодулин активи-

ра „тромбинску прекретницу“ („*thrombin switch*“) у којој тромбин више не учествује у стварању фибрина, већ утиче на стварање активисаног протеина Ц (*protein C*), чиме се покреће рани системски антикоагулантни одговор. Пошто се у „тромбинском прекрету“ тромбин троши у антикоагулантом одговору организма, преостаје мање слободног тромбина за цепање фибриногена и у плазми се јављају веће количине фибриногена (*Wirtz et al., 2017; Guisasola et al., 2018*). Дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК) је изузетно ретка у трауми (*Rizoli et al., 2011*)

Доказано је да тромбин који настаје након активације коагулационог система у трауми учествује у имуном одговору организма на повређивање тако што активира *C5a* компоненту комплемента (*Huber-Lang et al., 2006*).

#### д) Цитокини у имунолошком одговору на тупу трауму грудног коша

Цитокини су сигнални молекули који се секретују од стране ћелија имуног система, али и других „неимуних“ ћелија типа ендотела и сл. Цитокини који учествују у имунолошком одговору на трауму могу бити проинфламаторни и антиинфламаторни. Најбитнији цитокини који се ослобађају из моноцита и ендотела на месту повреде ткива су: тумор некротишући фактор- $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ), интерлеукин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Хиперакутни цитокини су ТНФ- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ , док су субакутни цитокини ИЛ-6 и ИЛ-8.

У акутном имуном одговору непосредно по трауми најпре се секретују ТНФ- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ . То су краткоживећи цитокини који индукују секундарни имуни одговор стимулишући имуне ћелије да секретују проинфламаторне цитокине – ИЛ-6 и ИЛ-8 и антиинфламаторни цитокин ИЛ-10 (*van Griensven, 2014*). Интерлеукин- $1\beta$  индукује појаву фебрилности (*Keel et al., 1996*). Интерлеукин-6 је секундарни цитокин који је индукован доминантно од стране ТНФ- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ . Интерлеукин-6 се појављује у плазми већ у току првог сата од повређивања и корелише са величином повреде. Вредности ИЛ-6 се лакше мере у плазми у односу на ТНФ- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ , пошто се дуже задржава у циркулацији. Главни проинфламаторни ефект ИЛ-6 је стимулација синтезе протеина акутне фазе (Ц-реактивног протеина и прокалцитонина), активација неутрофила и НК ћелија (*Natural killer cells*) и инхибиција апоптозе неутрофила. Поред проинфламаторне улоге (у првим сатима након трауме), ИЛ-6 има и антиинфламаторну улогу утичући на ослобађање антагониста солубилних ТНФ- $\alpha$  рецептора и рецептора за ИЛ- $1\beta$ . Интерлеукин-6 стимулише и стварање ендогеног имуносупресанта простагландина Е2 од стране макрофага који, заузврат, утиче на синтезу снажног проинфламаторног цито-

кина ИЛ-10 и ИЛ-4 чиме учествује у антиинфламаторном дејству у склопу урођеног, а касније и стеченог имунитета (*Xing et al., 1998; Köller et al., 1998*). Интерлеукин-1 и ТНФ- $\alpha$  индукују секрецију проинфламаторног ИЛ-8. Интерлеукин-8 привлачи на место повреде иницијално неутрофиле, а касније моноците и фибробласте. Интерлеукин-8 поред активације неутрофила, доводи и до продужења полуживота неутрофила на месту повреде.

Постоји јасна повезаност између опсега оштећења ткива у трауми и нивоа цитокина у плазми. Проинфламаторни цитокински одговор на трауму доводи до појаве „стерилне инфламације“ тј. инфламаторног одговора организма на трауму без постојања инфективних агенаса. Пострауматска инфламација може увести пацијента у СИРС који је праћен компензаторним анти-инфламаторним одговором (*CARS*) најпре урођеног, а касније и стеченог имунитета. Иницијални пораст концентрације проинфламаторних цитокина и протеина акутне фазе, унутар првих пар сати до неколико дана након трауме, постепено се смањује и нормализује баланским анти-инфламаторним одговором.

Уколико се након иницијалне нормализације нивоа проинфламаторних цитокина јави нови пораст концентрације истих, треба посумњати на настанак инфективних компликација. Када је проинфламаторни одговор исувише јак код пацијента се може развити СИРС. Ако се умерени проинфламаторни одговор понавља и уз то пацијент има и коморбидитете имуни систем се може исцрпети када се јавља пост-трауматска имуносупресија, што повећава ризик од инфекција (*Brøchner et al., 2009; Reikeras et al., 2010*). Суштински хиперинфламаторно стање након трауме доводи до посттрауматске имуносупресије, при чему су оба ова стања посредована ендогеним стимулусима, нпр. ДАМП молекулима (*Flohe et al., 2007*).

Хронични проблем након тешке трауме се јавља када је *CARS* константно повишен пратећи јако повишене нивое СИРС-а. Истовремено присуство и СИРС и *CARS* након тешке повреде представља перзистентни инфламаторно-имуносупресивни и катаболички синдром (*PICS, Persistent inflammatory-immunosuppressive and catabolic syndrome*), што доводи до парализе имуног система са преминацијом анти-инфламаторног стања (*Vanzant et al., 2014*).

### ђ) Ћелијски посредован имуни одговор у тупој трауми грудног коша

Ћелијски посредован имуни одговор у склопу имунолошког одговора на ТТГК је двојак по типу неспецифичне ћелијски посредоване имуности и специфичне ћелијски посредоване имуности. **Неспецифични ћелијски посредован имуни одговор** се доминантно јавља након велике трауме и састоји се од неутрофила, моноклеарног

фагоцитног система и НК ћелија. *Неутрофили* су прве ћелије неспецифичне имуности које доспевају у повређено ткиво. Локална миграција неутрофила на место повреде је битна за спречавање инвазије микроорганизама и за процес зарастања ране. Леукоцитоза се након ТТГК региструје и у периферној циркулацији као последица појачаног стварања неутрофила, али и као последица цитокинима посредоване редуковане апоптозе леукоцита (присутне и до три недеље од повређивања). *Мононуклеарни фагоцитни систем* подразумева моноците у циркулацији, који постају макрофаги када се нађу у ткиву. Моноцити и макрофаги врше фагоцитозу и стварају слободне кисеоничне радикале, активни су у стварању цитокина, имају ограничену могућност секреције ензима и учествују у презентацији антигена осталим имуним ћелијама преко главног комплекса хистокомпатибилности 2 (МХЦ 2, *MHC2*, *Major histocompatibility complex 2*). Након велике трауме функција моноцита у секрецији цитокина и антигеној МХЦ2 презентацији се смањује што може довести до озбиљне имуносупресије са развојем сепсе. Смањење функције моноцита након трауме се виђа истовремено са активацијом неутрофила и порастом секреције про- и антиинфламаторних цитокина (*Ayala et al., 1996*). *НК ћелије* представљају трећу компоненту неспецифичне ћелијски посредоване имуности. Функција НК ћелија се након мање трауме супримира првих неколико дана, а након велике трауме супресија функције може трајати и 2–4 недеље. **Специфични ћелијски посредован имуни одговор** подразумева активацију Т лимфоцита и у мањој мери је активан у трауми пошто су Т лимфоцити повезани са одложеном типом хиперсензитивности. Код одложеног типа хиперсензитивности се на антигену стимулацију јавља пролиферација и активација Т лимфоцита. Субпопулације активираних Т лимфоцита могу убити било коју ћелију која експримира одговарајући антиген. Одложен тип хиперсензитивности и активација Т лимфоцита су такође супримирани након трауме (*Napolitano et al., 1995*).

## **1.6. Биомаркери инфламације у тупој трауми грудног коша испитивани у истраживању**

По дефиницији *Светске здравствене организације* биомаркери представљају „било коју супстанцу, структуру или процес који је мерљив у телу или су мерљиви њихови продукти и утицај или предвиђају инциденцу исхода или болести“ (*Anderson, 2001*).

Степен одговора организма на трауму (и на ТТГК) иницијално се може мерити одређивањем нивоа биомаркера инфламације.

Биомаркери инфламације у ТТГК са преломом ребара испитивани у истраживању су: однос неутрофила и лимфоцита, број леукоцита, стресом индукована хипергликемија, фибриноген, Д-димер, ЦРП, прокалцитонин, мокраћна киселина, ИЛ-6, протеин *S100B* и *sHSP70*.

### 1.6.1. Однос неутрофила и лимфоцита (ОНЛ)

Однос неутрофила и лимфоцита рефлектује инфламаторни, имунолошки и хемостатски статус у акутном обољевању (*El-Menyar et al., 2022*). Неутрофилија и лимфопенија представљају типичну реакцију урођеног имунитета на различите врсте стреса (*Zahorec, 2001*). Одређивање односа неутрофила и лимфоцита (ОНЛ) у току системског инфламаторног одговора организма представља једноставан, објективан, брз и поуздан индикатор обима стреса и инфламације код трауматизованих пацијената (*Xu et al., 2022*).

Повишен ОНЛ је важан предиктор лоше прогнозе и смртности код: малигних болести, панкреатитиса, инфекције, коронарне артеријске болести, МОДС, хируршких повреда и масивних крварења (*Angkananard et al., 2018; Dilektasli et al., 2016; Duchesne et al., 2017; Kong et al., 2020; Temiz et al., 2019; Tekin et al., 2019; Fauladseresht et al., 2021*). Код *IgA* нефропатије ОНЛ се користи као независни фактор ризика за прогресију болести (*Li et al., 2020*). Код акутног апендицитиса повишен ОНЛ има већу дијагностичку вредност у односу на леукоцитозу (*Yazici et al., 2010*). Однос неутрофила и лимфоцита се може користити и за предвиђање лоше прогнозе код трауматизованих пацијената, посебно код трауматске повреде мозга (*Xu et al., 2022*).

Повишене вредности ОНЛ у првих 48 h након трауме су предиктор развоја инсуфицијенције органа (*Younan et al., 2019*). Високе вредности ОНЛ у првих седам дана по повређивању су независни прогностички фактор морталитета након трауме (*Hoffman et al., 2012*). Приликом пријема трауматизованог пацијента у ЈИЛ оптимална „cut-off“ вредност ОНЛ за предвиђање смртности у трауми износи  $\geq 5,27$ , са сензитивношћу од 68,89% и специфичношћу од 52,93% (*Fauladseresht et al., 2021*). Налази појединих истраживача указују да је вредност ОНЛ  $\geq 8,19$  другог дана и  $\geq 7,92$  петог дана по повређивању маркер високе смртности у хоспиталним условима (*Dilektasli et al., 2016*). Студија *Duchesne* и сарадника је такође показала да је ОНЛ  $\geq 8,81$  трећег дана по повређивању предиктор смртности (*Duchesne et al., 2017*). Иако још нема јаких доказа неки аутори разматрају могућност да наведене „cut-off“ вредности ОНЛ које важе у трауми нису исте са „cut-off“ вредностима ОНЛ у другим обољењима (*El-Menyar et al.,*

2022; *Shelat et al., 2020*). Пример за наведену тврдњу је да је ОНЛ  $\geq 2,42$  маркер прогресије и лоше прогнозе у *IgA* нефропатији (*Li et al., 2020*).

Непосредно по повређивању ослобађају се инфламаторни медијатори и започиње процес инфламације. У насталој пост-трауматској инфламацији, поред осталих имуних ћелија, учествују и неутрофили и лимфоцити. Најпре долази до проинфламаторног стања организма које се огледа у појави СИРС-а. У наставку се као последица исцрпљивања имуног одговора развија МОДС (*Manson et al., 2012*). Однос неутрофила и лимфоцита приказује баланс између неутрофила као активатора инфламације и лимфоцита као регулатора инфламације. Према томе, што је већа инфламација већи је дисбаланс између неутрофила и лимфоцита. Висок ОНЛ указује да је болест или траума тежа и да је прогноза ових пацијената лошија. У физиолошким условима нормална релативна вредност неутрофила је 75%, а лимфоцита 15 % те је нормалан ОНЛ  $75:15 = 5$ . У патолошким стањима (траума, стрес, тешка инфекција, системска инфламација) ОНЛ је  $> 6$  (*Zahorec, 2001*). *Foget* са сарадницима сматра да су нормалне вредности ОНЛ код одраслих између 0,78 - 3,53 (*Foget et al., 2017*).

У својој студији *Zahorec* је показао да се неутрофилија и лимфоцитопенија јављају у првих 4–8 h као део акутне инфламације у одговору на хируршки стрес, тешку инфекцију, системску инфламацију и септични шок (*Zahorec, 2001*). Неутрофилија у трауми и стресу настаје демаргинацијом неутрофила из ендотела, успореном апоптозом неутрофила и услед појачаног дејства фактора раста на матичне ћелије (*Mahindhara et Billiar, 2000*). Лимфоцитопенија се у трауми и хируршком стресу јавља због: 1) маргинализације лимфоцита унутар ретикуло-ендотелног система, у јетри и спланхничком лимфатичном систему; 2) високе концентрације катехоламина, пролактина и кортизола у серуму ослобођених у стресу и 3) апоптозе лимфоцита (*Ayala et al., 1996*).

Дуже време је поглед упрт на ОНЛ, пошто су лекари у Јединицама интензивног лечења у сталној потрази за лако мерљивим и доступним параметрима који ће указивати на интензитет стреса и системске инфламације код критичних болесника (*Rainer et al, 1999*). За одређивање ОНЛ се користе прости и лако доступни лабораторијски параметри крви. Однос неутрофила и лимфоцита код трауматизованих пацијената добро корелира са *Injury Severity Score (ISS)*. Позитивна корелација постоји и између ОНЛ и *APACHE II* и *SOFA* скора. Но, скоринг системи за процену тежине повређивања су компликовани за практичну употребу и имају бројне недостатке. Однос неутрофила и лимфоцита је бољи, објективнији и доступнији за процену тежине повређивања у од-

носу на друге скоринг системе (*Manson et al., 2016; Soulaïman et al., 2020*). Узимање узорака за процену ОНЛ може почети након првих 6 h од повређивања и наставља се следствено након 12 h, 24 h и надаље једном дневно сваког следећег дана. У случају изражене леукопеније ( $Ly < 200\text{--}400 \text{ mm}^3$ ) релативни однос лимфоцита у процентима није валидан параметар за процену ОНЛ. У том случају се за процену ОНЛ користе апсолутни бројеви лимфоцита и неутрофила.

Улога ОНЛ у процени тежине повређивања и системске инфекције у торакалној трауми још увек није у потпуности истражена. У нашем истраживању покушаћемо да дамо одговор на питање да ли ОНЛ може да послужи као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

### 1.6.2. Број леукоцита

Леукоцитоза представља пораст броја леукоцита изнад  $11 \times 10^9/l$ . Леукоцитоза се јавља у многим стањима као што су: инфекција, малигнитет, велика крварења, интоксикације, акутна хемолита и траума (*Hasjim et al., 2022*). Леукоцитоза може бити: блага  $\leq 25 \times 10^9/l$ , умерена  $25\text{--}39 \times 10^9/l$  и тешка  $\geq 40 \times 10^9/l$ . Леукемоидна реакција представља повећање броја леукоцита  $> 50 \times 10^9/l$ . Неурохуморални одговор у стресу након трауме доводи до појаве реактивне леукоцитозе. Ослобођени катехоламини и кортизол након повређивања доводе до леукоцитозе ослобађајући леукоците из депоа у плућима, слезини и коштаном сржи (*Benschop et al., 1996; Paladino et al., 2010*).

Поједини аутори сматрају да је леукоцитоза након повређивања повезана са: МОДС-ом, повредом главе, анемијом услед хеморагије и повредом трбушних органа (*Hasjim et al., 2022*). Истраживање *Hasjim* и сарадника је показало да су умерена и тешка леукоцитоза након трауме повезане са смртношћу од 32,1–61,5% (*Hasjim et al., 2022*).

Неутрофили су важне ефекторне ћелије урођеног имуног одговора. Тупа траума грудног коша доводи до системске инфламаторне реакције са пролазном активацијом неутрофила и мобилизацијом младих неутрофила који из коштане сржи прелазе у циркулацију (*Visser et al., 2011*). Системска активација циркулишућих неутрофила након ТТГК се одвија након ослобађања *L-selectin*-а и нисходном регулацијом *CXCR2* и *C5aR*. Додатно мобилисани млади неутрофили из коштане сржи након ТТГК слабије реагују на инфламаторне стимулусе. Вишак младих неутрофила у циркулацији доводи до тога да се смањује укупна способност циркулишућих неутрофила у одбрани организ-

ма. Пораст броја неутрофила у циркулацији након ТТГК се (поред ослобађања из депоа) јавља и због одложене апоптозе неутрофила након трауме (*Mangum et al., 2019*).

Повреда плућа у ТТГК резултује ендоваскуларним променама, оштећењем ткивне баријере, локалним порастом нивоа цитокина и повећањем броја системски активисаних неутрофила који инфилтришу паренхим плућа. Активисани неутрофили који су мигрирали из циркулације у алвеоле ослобађају слободне кисеоничне радикале и протеазе које доводе до оштећења ткива домаћина. Изолована ТТГК најчешће није довољна да доведе до појаве ППК (нпр. АРДС-а), већ је потребан „други удар“ („*second hit*“) да би се компликације развиле (*Visser et al., 2011*).

Број лимфоцита у склопу укупног броја леукоцита указује на стање имуног система и способност организма да се избори са спољашњим нападом. Код пацијената са смањеним бројем лимфоцита отежано се покреће урођени имуни систем и тело је беспомоћно у одговору на трауму (*Xu et al., 2022*). Лимфоцити, као бела крвна зрнца, имају бројне рецепторе на ћелијској мембрани:  $\alpha$  и  $\beta$  аденорецепторе, допаминске, хистаминске, холинергичке и кининске. Цитокински и хемокионски рецептори имају веома важну улогу у регулацији запаљењског одговора. Лимфоцити су веома осетљиви на неуроендокрине хормоне – адреналин, норадреналин, хистамин, кортизол и пролактин (*Zahorec, 2001*).

*Paladino* и сарадници наводе да број леукоцита није користан дијагностички индикатор након тешке трауме (*Paladino et al., 2010*). Њихово истраживање показало је да код тешких повреда постоји статистички значајан пораст броја леукоцита, али нема клинички доказаних „*cut-off*“ вредности које могу служити као предиктор исхода након повређивања (*Paladino et al., 2010*). Ниска сензитивност леукоцитозе у трауми од 29% и недостатак граничне вредности („*cut-off*“) доводе у питање улогу повећања броја леукоцита као предиктора компликација након трауме (*Hasjim et al., 2022*). Ни *Santucci* са сарадницима није успео да докаже клинички употребљиву „*cut-off*“ вредност леукоцита која би са сигурношћу искључила постојање тешке повреде (*Santucci et al., 2008*).

### 1.6.3. Стресом индукована хипергликемија

Стресом индуковану хипергликемију (СИХ) први је код хеморагичног шока описао *Claude Bernard* 1878 године (*Bernard, 1878*). Стресом индукована хипергликемија представља појаву хипергликемије, инсулинске резистенције и интолеранције на глюкозу код акутних болести и повреда (*Marik and Bellomo, 2013*). Хипергликемија и инсулинска резистенција представљају адаптивни одговор организма на акутну болест и повреду који је очуван кроз еволуцију и чија је улога да повећа шансу за преживља-



вање домаћина (*Soeters and Soeters, 2012*). Досадашњи подаци указују да СИХ представља „извор горива за имуни систем и за мозак у стресним стањима“ и да спутавање овог адаптивног механизма може бити штетно по организам домаћина.

Стресом индукована хипергликемија је честа код трауматизованих и тешко болесних пацијената и повезана је са лошим исходом, повећањем учесталости компликација, продуженим лечењем и повећаном смртношћу (*Mamtani et al., 2020*). Хипергликемија у стресу настаје услед покретања глуконеогенезе и гликогенолизе у јетри и због развоја периферне и хепатичне инсулинске резистенције (*Kreutziger et al., 2021*).

Стрес изазван траумом доводи до СИХ услед покретања неуроендокриног, инфламаторног и метаболичког одговора организма на стрес. Бол, страх и психогени стрес активирају симпатички нервни систем и хипоталамо-хипофизну осовину, што доводи до повећања нивоа циркулишућих катехоламина и кортизола (*Keutziger et al., 2018*). Појава СИХ се јавља и код крварења, оштећења ендотела, хипоксемије и повреде ткива, пре свега као последица ослобађања цитокина, ДАМП молекула, покретања каскаде комплемента и активације многих ћелијских линија запаљења (*Huber-Lang et al., 2018*).

Стресом индукована хипергликемија је врста хипергликемије која се јавља након стреса и често је присутна код трауматизованих пацијената (*Kerby et al., 2012*). Након трауме се појачава активност симпатикуса уз ослобађање хормона стреса – адреналина и кортизола, са последичном појавом СИХ (*Paladino et al., 2010*). Повишени нивои катехоламина и кортизола у крви након стреса имају улогу у регулацији ејекционе фракције срца, крвног притиска и перфузије органа.

Стресом индукована хипергликемија је стање у којем су вредности глукозе у крви на пријему трауматизованог пацијента  $> 200$  mg/dl (*Su et al., 2019*). Хипергликемија у стресним стањима јавља се и у шећерној болести и код здравих пацијената. Одговор организма на стрес је доминантно посредован реаговањем хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине и симпатичког нервног система. Реакција на стрес је сразмерна величини стреса. Ниво хормона стреса (катехоламина и кортизола) се може повисити за десет пута код великог стреса ослобађањем из медуле и кортекса надбубрежних жлезда. У стању шока ниво адреналина се повећава и до педесет пута, а норадреналина до десет пута. Повећано ослобађање хормона стреса има за циљ успостављање хомеостазе организма која је нарушена током стреса. Неуроендокрини одговор на стрес се одликује појавом глуконеогенезе, гликогенолизе и инсулинске резистенције са последичном појавом СИХ. Хипоталамо - хипофизно - адренална осовина, симпатикус и

проинфламаторни цитокини (ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6) синергистички доводе до појаве СИХ. Стресом идукована хипергликемија настаје у највећој мери услед појачаног стварања и ослобађања глукозе из јетре, а у мањој мери због смањеног преузимања глукозе у ткивима због инсулинске резистенције. Повишен ниво кортизола утиче двојако на повишење гликемије: активацијом главних ензима јетре који регулишу стварање глукозе и инхибицијом преузимања глукозе од стране периферних ткива (пре свега скелетних мишића). Повишени нивои катехоламина стимулишу глуконеогенезу и гликогенолизу у јетри. Инсулинска резистенција у периферним ткивима у стресу настаје доминантно због ослобађања адипокина (пораст нивоа  $Zn-\alpha 2$  гликопротеина уз смањење адипонектина). Такође, инсулинску резистенцију изазивају и проинфламаторни цитокини – ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и ЦРП (*Marik and Bellomo, 2013*).

Хипергликемија као хиперметаболички одговор на стрес праћена је значајним морбидитетом и морталитетом (*El-Menyar et al., 2021*). Метаболичке промене настале у трауми повезане са СИХ корелишу са повећањем нивоа катехоламина, кортизола и глукагона у крви. Неки аутори сматрају да релативни недостатак инсулина и привремена инсулинска резистенција настају због дејства контра-регулаторних хормона на пораст кортикостероида, доводећи до појаве некомпензоване хипергликемије (*Su et al., 2019*). *Chang* са сарадницима је доказао да повишени нивои катехоламина, кортизола и глукагона у серуму доводе до супресије синтезе инсулина у трауми (*Chang et al., 2018*).

Још увек нема јасног консензуса око дефиниције СИХ код трауматизованих пацијената (*Olariu et al., 2018*). Да би се направила разлика између СИХ и окултне или постојеће шећерне болести (*DM, diabetes mellitus*) препоручује се одређивање вредности гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) на пријему (*Greci et al., 2003*). Доказано је да 18% трауматизованих пацијената на пријему има хипергликемију. Код 4% трауматизованих пацијената са хипергликемијом је присутан окултни *DM* (*Kopelman et al., 2008*). *Bosage* и *Kerby* сматрају да је СИХ акутни одговор на стрес инициран хормонима стреса и ослобођеним цитокинима, док је *DM* хронично стање (болест) код којег услед продужене хипергликемије долази до оштећења микроваскулатуре (*Bosage and Kerby, 2013*). Сматра се да је хипергликемија порекла *DM* ако пацијент доказано зна да болује од *DM* или уколико је *HbA1c* на пријему  $> 6,5\%$  (*Su et al., 2019*). Још увек није усклађен став о томе које се вредности хипергликемије код пацијената са *DM* могу сматрати почетним вредностима СИХ (*Olariu et al., 2018*).

Да ли је хипергликемија корисна или штетна зависи од њеног трајања и нивоа глукозе у крви. Хронична хипергликемија код пацијената са *DM* је удружена са бројним компликацијама. Компликације код хроничне хипергликемије настају услед појаве промена на микроваскулатури због проинфламаторног, протромботичног и прооксидативног стања у организму. Акутна хипергликемија може имати заштитну улогу у организму због повећања отпорности ћелија на исхемију и хипоксију. Велика хипергликемија због повећања осмоларности крви доводи до преласка течности из ткива у крвоток и до појаве осмотске диурезе са смањењем укупног волумена течности из циркулације. Понекад акутно настало повишење вредности гликемије  $> 220$  mg/dl може бити и штетно по организам. (*Marik and Bellomo, 2013*).

Повишен ниво глукозе у крви (настао у акутном стресу), иако није класичан биомаркер запаљења, доказано је повезан са повећаном смртношћу код пацијената са акутним коронарним синдромом и можданим ударом (*Kongwad et al., 2018; Tran et al., 2018; Wang et al., 2019*). Запажено је да се стрес хипергликемија код тешке контузије плућа након ТТГК у склопу саобраћајног трауматизма јавља непосредно по повређивању (*Rocksén et al., 2012*). Пацијенти са СИХ након торакоабдоминалне повреде имају већу стопу mortalитета у односу на пацијенте са нормалним нивоом гликемије (*Su et al., 2019*). Стресом индукована хипергликемија је повезана са лошим исходом, повишеном стопом постоперативних инфекција ране, дужим остајањем у ЈИН и порастом mortalитета (*Olariu et al., 2018*). *Tiruvoipati* и сарадници сматрају да СИХ није увек штетна и да пацијенти са септичким шоком код којих је присутна СИХ имају значајно мању смртност од нормогликемичних пацијената (*Tiruvoipati et al., 2012*). Поједини аутори сматрају да медикаментозна корекција умерене СИХ код критично повређених пацијената може бити штетна (*Marik and Bellomo, 2013*).

Налази појединих студија указују на повезаност иницијалне СИХ, нивоа проинфламаторних цитокина и тежине повређивања (*El-Menyar et al., 2021*). У складу са изнесеним *Marik* и *Bellomo* тврде да ниво и степен СИХ повезан са тежином повреде може бити важан прогностички маркер и да се може користити у тријажи повређених пацијената (*Marik and Bellomo, 2013*).

Једна од хипотеза нашег истраживања је да СИХ може послужити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

#### 1.6.4. Фибриноген

Фибриноген је протеин акутне фазе који се синтетише у јетри и ослобађа у циркулацију, а као ДАМП молекул налази се у екстрацелуларном матриксу и ослобађа се након оштећења ткива изазваног траумом. Концентрација фибриногена, као реактанта акутне фазе, расте у току инфламаторног одговора организма (*Engelmann and Massberg, 2013*). Улога фибриногена у организму је вишеструка, од улоге у коагулацији крви преко фибринолизе, до посредовања у интеракцијама ћелија и екстраћелијског матрикса, у запаљењском одговору, зарастању рана и у неопластичним процесима (*Luyendyk et al., 2019*). Фибриноген се катаболише нормалном деградацијом протеина, у процесу коагулације крви и у другим за сада неоткривеним путевима деградације (*Martini, 2009*).

Молекул фибриногена је хомодимерни гликопротеин тежак 340 kDa, дужине 45 nm и састоји се од два спољна *D* домена који су повезани сегментом по типу „спиралног калема“ за централни *E* домен. Молекул фибриногена чине два сета са по три полипептидна ланца:  $2A\alpha$ ,  $2B\beta$  и  $2\gamma$  који су повезани са 29 дисулфидних мостића. Свих шест фибриногенских ланаца се спаја својим *N*-терминалним крајем у *E* централном домену („*E* чворић“) и пружају се пут споља по типу „спиралног калема“ (*Moseson, 2005; Kattula et al., 2017*).

Фибриноген се у плазми налази у високој концентрацији од 2–5 g/l. Ниво фибриногена у крви, као реактанта акутне фазе, у акутној фази запаљења може бити и преко 7 g/l (*Kattula et al., 2017*).

Улога фибриногена је веома битна у коагулационој каскади (у хемостатском и фибринолитичкиом систему) и у одржању интегритета васкуларног корита. Фибриноген директно учествује у хемостази са својим ензимским системима који утичу на складиштење и разградњу фибрина. Складиштење фибрина из фибриногена се постиже ензимским превођењем протомбина у тромбин, а разградња фибрина се постиже ензимским превођењем плазминогена у плазмин. У току коагулације растворљиви фибриноген се преводи у нерастворљиви фибрин. Стварање фибрина од фибриногена се одвија под утицајем тромбина који посредује у протеолитичком раздвајању и уклањању *I*-терминалних фибринопептида из  $A\alpha$ ,  $B\beta$  ланаца када настају мономери фибрина. Од фибринских мономера, полимеризацијом, настају протофибрили. Следственом агрегацијом протофибрила фибринске нити стварају фибринску мрежу која је најбитнија за стабилност коагулума (*Lord, 2011*). Повреда ткива и шок („смртоносна тријада“ – коагулопатија, хипотермија и ацидоза) синергистички активирају ендотел, имуни си-

стем, тромбоците и коагулацију. Коагулопатија индукована траумом подразумева хипокоагулоабилно стање након трауме са појавом крварења, а касније се јавља хиперкоагулабилност, следствени венски тромбоемболизам и мултипла органска инсуфицијенција (Moore et al., 2021).

Фибриноген након оштећења ткива у трауми учествује у акутном запаљењу и репарацији повређеног ткива. Инфламација је потентан регулатор активности коагулације и фибринолизе. Фибриноген делује као лиганд на површини ефекторних ћелија индукујући њихове ефекторне функције и убрзавајући локалну трансмиграцију леукоцита кроз крвне судове. Комплексност фибриногена као медијатора запаљења се огледа у томе што он делује на леукоците, ендотел, тромбоците, фибробласте и глаткомишићне ћелије преко ВЕ-кадрина, ИЦАМ-1,  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_M\beta_2$  и  $\alpha_X\beta_2$ . Такође, инфламаторна функција фибриногена зависи од специфичне локације или микроокружења у коме се одвијају интеракције фибриногена и ефекторних ћелија (Altieri, 1999; Rubel et al., 2001). Фибриногеном-посредована миграција ћелија у запаљењу се одвија на три начина: 1) интеракцијом леукоцитног интегрин  $\alpha_M\beta_2$  (МАС-1), фибриногена и ендотелних ИЦАМ-1; 2) фибрин и продукти деградације фибрина поспешују спајање леукоцитних  $\alpha_X\beta_2$  и васкуларног ВЕ-кадрина и 3) везивањем фибрина и продуката деградације фибрина (не самог фибриногена) за ВЛДЛ липопротеински рецептор на ендотелу (Languino et al., 1993; Gorlatov et al., 2002; Yakovljev et al., 2012; Yakovljev et al., 2018).

Фибриноген се као протеин акутне фазе синтетише у јетри и ослобађа у циркулацију, а као ДАМП молекул налази се у екстрацелуларном матриксу. Код повређивања (посебно након тупе трауме) фибриноген, који се као ДАМП молекул налази у екстрацелуларном матриксу, ослобађа се из оштећеног ткива и делује у склопу ДАМП система (Hayakawa, 2017).

Екстраваскуларно нагомилани фибриноген и фибрин унутар и око фокуса запаљења поспешују леукоцитну активацију, покретљивост, фагоцитозу, дегранулацију, продукцију цитокина и хемокина и *NF- $\kappa$ B*-ом посредовану транскрипцију, а успоравају леукоцитну апоптозу (Rubel et al., 2001, Rubel et al., 2003; Smiley et al., 2001).

Леукоцитини интегрин  $\alpha_M\beta_2$  (МАС-1) је јако афинитетни рецептор за фибриноген и фибрин и налази се на неутрофилима и моноцитима. Овај интегрин-  $\alpha_M\beta_2$  је важан за интеракцију леукоцита и фибриногена у запаљењу (Mosesson, 2005). Место за везивање  $\alpha_M\beta_2$  на фибриногену остаје прикривено и недоступно за везивање док је фибриноген у облику солубилног мономера. За разлику од солубилне мономерне форме фибрина, стабилна фибринска матрица поспешује ћелијску адхезију, миграцију и продукцију ци-

токина у запаљењу (*Flick, 2004*). Тек када се фибриноген имобилише на површини оштећеног ткива место за везивање на фибриногену постаје јако афинитетни рецептор за везивање са  $\alpha_M\beta_2$  на неутрофилима, макрофагима, Купферовим ћелијама и ћелијама микроглије. Наведена особина омогућава да фибриноген у плазми остане „невидљив“ за циркулишуће леукоците, а јако „видљив“ за леукоците на месту екстравазације и нагомилавања фибрина у оштећеном ткиву чиме се поспешује локално запаљење (*Lishko et al., 2002*). Фибробластни фактор раста-2 (*FGF-2, bFGF*) и васкуларни ендотелни фактор раста (*VEGF*) се везују за фибриноген и тако повезани поспешују пролиферацију ендотелних ћелија. Проинфламаторни цитокин ИЛ-1 $\beta$  се, такође, везује за фибриноген и фибрин и тако повезани стимулишу ендотелну активност (*Mosesson, 2005*).

У ТТГК са преломом ребара фибрин учествује у хомеостази костију и њиховом зарастању. У ДАМП активираној коагулационој каскади код трауматизованих пацијента са преломима костију, фибриноген као ДАМП молекул из екстрацелуларног матрикса се као прекурсор фибрина појачано троши (*Liu et al., 2016; Ishii et al., 2019*). Депозити фибрина поспешују запаљење, док уклањање фибрина помоћу плазмينا смањује фибриногеном изазвану инфламацију. Преломи ребара су праћени значајним нагомилавањем фибринских депозита који поспешују запаљење на месту прелома и у околном ткиву (*Kolar, 2010*). Доказано је да је зарастање прелома отежано и успорено у одсуству уклањања нагомиланог фибрина на месту прелома (плазминогеном и плазмином покренутом фибринолизом) (*et al., 2015*). Наведена тврдња показује да упркос улози фибриногена у поспешивању запаљењске реакције и у заустављању крварења, фибрин није неопходан у зарастању прелома (*Yuasa et al., 2015*).

### 1.6.5. Д-димер

Д-димер представља стабилни продукт разградње фибрина који настаје разградњом крвног угрушка од стране фибринолитичког система (*Jiang et al., 2021*). Д-димер је биомаркер стварања и разградње фибрина и код здравих људи се налази у малим количинама у циркулацији. Повишени нивои Д-димера се срећу у стањима која су повезана са тромбозом (*Weitz et al., 2017*).

Процес коагулације подразумева секвентну активацију и интеракцију протеина коагулације што у коначном доводи до унакрсног повезивања фибринских нити са стварањем угрушка који физички затвара рану. Непосредно по активирању коагулације и стварања коагулума покреће се фибринолиза. Фибринолиза је балансни процес процесу коагулације. У току фибринолизе долази до разлагања коагулума са настајањем Д-

димера и продуката деградације фибрина (ПДФ) који се потом уклањају из циркулације. Правилно усклађени коагулација и фибринолиза спречавају прекомерно искрварење након повреде (*Brummel-Ziedins et al., 2012; Jiang et al., 2021*).

Активацијом процеса коагулације настаје тромбин, који конвертује фибриноген у фибринске мономере који полимеризацијом дају фибринске полимере, а они се међусобно повезују у унакрсно повезане фибринске нити (са Д-димер структурама) које се стабилизују помоћу фактора XIIIа чиме се формира стабилна фибринска мрежа и коагулум. Одмах по активацији коагулације покреће се процес фибринолизе у којем плазмин разлаже унакрсно повезане фибринске нити до Д-димера и ПДФ. Д-димер је имуногенији молекул и лакше се одређује у серуму од ПДФ. Пошто Д-димер може настати једино када постоји стварање и разградња фибринске мреже, Д-димер представља глобални маркер активације коагулационог и фибринолитичког система и служи као индиректни маркер тромботичке активности (*Weitz et al., 2017*). Са изнетим ставом се слажу и други аутори који наводе да је Д-димер индиректни маркер тромбозе и да се масовно користи за мониторинг фибринолизе (*Brummel-Ziedins et al., 2012*).

У даљем тексту је дато детаљније објашњење настанка Д-димера (*Weitz et al., 2017*).

Да би настао Д-димер потребна је секвентна активност три ензима – тромбина, активисаног фактора XIII (фактор XIIIа) и плазмина.

Активацијом **коагулационе каскаде** настаје тромбин који делује на фибриноген при чему настају мономери фибрина. Молекули мономера фибрина су симетрични димери који се састоје од три пара по три испреплетена полипептидна –  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  ланца, који се пружају од централног језгра пут споља. Полипептидни ланци су међусобно спојени дисулфидним везама тако да се фибрински молекул састоји од два централна Е домена који су спиралним регионом повезани са два периферна Д домена. Да би настали фибрински мономери тромбин одваја кратке пептиде од  $NH_2$  - терминалног краја  $\alpha$  и  $\beta$  ланца при чему „дугмад“ на Е доменима постају изложена. Изложена дугмад се умећу у већ постојеће „рупе“ у Д доменима, услед чега крајеви мономера фибрина спонтано полимеризују и полустепено се преклапају формирајући дволанчане протофибриле фибрина. Стотине протофибрилних нити се међусобно повезују стварајући фибриле. Пошто су мономери и протофибрили фибрина међусобно повезани нековалентним везама настала фибринска мрежа је нестабилна. Учвршћивање фибринске мреже се постиже активношћу фактора XIIIа (којег је активирао тромбин). Фактор

XIIIа помаже унакрсно повезивање Д домена суседних мономера фибрина, као и  $\alpha$  ланца наспрот постављених мономера, при чему настају Д-димери и  $\alpha$  полимери.

**Фибринолизом** унакрсно повезане фибринске мреже под дејством плазмина настаје Д-димер и ПДФ. Процес разградње фибринске мреже – фибринолиза, почиње када се плазминоген који се претходно везао за фибрин, под дејством ткивног плазминоген активатора (*t-PA*) конвертује у плазмин. У склопу реакције на трауму ендотел локално ослобађа *t-PA*. Ослобођени *t-PA* и плазминоген се везују за површину фибрина креирајући тернарни комплекс који покреће активацију плазминогена конвертујући га у плазмин. Плазмин даље разлаже фибринску мрежу. Ограничено локално стварање плазмина на фибринским нитима осигурава да разградња циркулишућег фибриногена буде минимална.

Везивање плазмина за фибринску мрежу разграђује исту на солубилне фрагменте који изграђују (ДД)Е комплексе. (ДД)Е комплекс се састоји од Д-димера (насталог унакрсним повезивањем суседних Д домена) који је нековалентним везама спојен са Е фрагментом. Даљим дејством плазмина долази до протеолизе (ДД)Е комплекса са одвајањем Е фрагмента и Д-димера. **Настали молекули Д-димера** слободно циркулишу док се не уклоне из плазме дејством бубрега и ретикулоендотелног система. Полуживот Д-димера у плазми износи око 8 h (*Weitz et al., 2017*).

Ниво серумског Д-димера поседује позитивну предиктивну вредност и високу сензитивност за настанак тромбозе и масовно се користи као индиректни клинички индикатор присутне тромбозе у организму (*Kabrhel et al., 2010*). У новије време се све више пажње обраћа на велики значај негативне предиктивне вредности Д-димера, пошто негативне вредности Д-димера у серуму искључују постојање тромбозе у дубоким венама (*Zhang et al., 2012*).

Ниво Д-димера је повишен код акутно трауматизованих пацијената. Након трауме активира се и коагулациони систем са формирањем угрушака и хематома, а потом и следствена разградња истих, што доводи до повећања нивоа Д-димера у серуму (*Johna et al., 2002*).

Праговна вредност Д-димера након повређивања по тврдњи *Johna* и сарадника износи 500 ng/ml (*Johna et al., 2002*).

У ТТГК долази до оштећења ендотела у крвним судовима повређених меких ткива што покреће траумом изазвану коагулацију (*Zinoune et al., 2022*). Након траумом изазване коагулације долази до повећања фибринолизе са ослобађањем већих количина



Д-димера у серуму. Такође, хипоперфузија трауматизованог ткива доводи до акутног ослобађања ткивног плазминоген активатора (*t-PA*) из ендотела што за последицу има додатни пораст нивоа Д-димера у серуму (*Hess et al, 2008; Nakama et al., 2021*). *Thivaharan* и сарадници сматрају да је траума грудног коша један од фактора ризика за развој касне емболије плућа (ПЕ) (*Thivaharan et al., 2023*). Механизам настанка пост-трауматске тромбозе у плућима и ране ПЕ још увек је недовољно разјашњен процес. Сматра се да у склопу посттрауматског адренергичког одговора услед оштећења ткива долази до појаве инфламације ендотела са синтезом циркулишућих адхезионих молекула који доводе до појаве тромбозе и оклузије крвних судова у плућима (*Morris et al., 2007*). *Knudson* са сарадницима тврди да развој *in situ* тромбозе у плућима највероватније настаје услед локализоване инфламације, окултне повреде крвних судова и успореног протока крви кроз васкулатуру плућа након повреде (*Knudson et al., 2011*). Развој ПЕ у ТТГК је могућ и без присуства тромбозе дубоких вена (ТДВ) због: брзог настанка траумом индуковане коагулопатије, „*de novo*“ насталих угрушака у плућима, постојања урођеног или стеченог хиперкоагулабилног стања, преласка комплетног угрушка из вена доњих екстремитета у плућну циркулацију и због непрепознате ТДВ горњих екстремитета (*Bauhloul et al., 2020*). *Johna* и сарадници тврде да је пораст Д-димера у трауми највероватније повезан са порастом нивоа фибриногена, повишеним бројем леукоцита и ниским хематокритом (*Johna et al., 2002*).

Поједини аутори тврде да се повишен Д-димер након прелома ребара у ТТГК са развојем ПЕ јавља нарочито код пацијената са неким од коморбидитета као што су: гојазност, присутан малигнитет, претходна епизода ТДВ, коришћење естрогена (контрацептива), срчана слабост, ХОБП, непосредно постоперативно и код продужене имобилизације или лежања (*Belohlavek et al., 2013*). Поред тога што *Sirmali* и сарадници тврде да је инциденца ПЕ код прелома ребара у ТТГК 1,1%, још увек нема довољно података о правој инциденци ПЕ код овог типа повређивања (*Sirmali et al., 2003*). Пораст нивоа Д-димера доказано је присутан код било којег стања у којем се јавља појачано разлагање коагулума (*Brummel-Ziedins et al., 2012*). Осим код ТДВ повишен ниво Д-димера се јавља и код: трудноће, малигнитета, инфекције, недавне трауме, акутне тромбозе артерија, болести јетре (успорава се елиминација Д-димера из циркулације) и након хируршких интервенција (*Zhang et al., 2012*).

Новије студије указују да је ниво Д-димера у серуму повезан са тежином повреде, *injury severity scores (ISS)* и са лошим исходом повређених пацијената (*Zhang et al., 2012; Hagiwara et al, 2013*). Такође је доказано да је пораст нивоа Д-димера у уској

повезаности са бројем преломљених костију и да може служити као индикатор тежине прелома (*Zhang et al., 2012*). Лажно негативан резултат пораста нивоа Д-димера у серуму се јавља уколико се крв од повређених пацијената исувише рано узорукује за анализе (нпр. тренутно по повређивању) и уколико пацијенти болују од неког од поремећаја коагулације (*Nakama et al., 2021*). *Sathe* и *Patwa* наводе да се значајно повишење нивоа Д-димера јавља код пацијената са непенетрантном траумом и код повреде мозга (*Sathe and Patwa, 2014*).

Имајући у виду да у доступној литератури нема довољно података о утицају промене нивоа Д-димера на развој ППК код пацијената са преломом ребара у ТТГК у нашем раду је извршена детаљна анализа промене нивоа Д-димера у крви код ових пацијената.

### 1.6.6. Ц-реактивни протеин

Ц-реактивни протеин (ЦРП) је први протеин акутне фазе који је откривен (екстракцијом из крви пацијента оболелих од пнеумоније) (*Wood et al., 1954*). Ц-реактивни протеин је протеин акутне фазе који се примарно синтетише у јетри, али и у глаткомишићним ћелијама, макрофагима, ендотелу лимфоцитима и адипоцитима, а ослобађа се у плазми (*Nagasava et al., 2019*). Ц-реактивни протеин најпре настаје као нативни ЦРП (нЦРП) који је хомопентамерни протеин тежине 21 kd. На месту запаљења и инфекције нЦРП иреверзибилно дисоцира у пет одвојених мономера који се називају мономерни ЦРП (мЦРП). Поред чињенице да је ЦРП традиционални маркер одговора организма на инфекцију и кардиоваскуларне догађаје, доказано је да учествује и у процесу запаљења, у путу комплемента, апоптози, фагоцитози, ослобађању азот монооксида и стварању цитокина, нарочито ИЛ-6 и ТНФ- $\alpha$  (*Nagasava et al., 2019*). Нормалне вредности ЦРП у плазми су 0,0–5,0 mg/l. Полуживот ЦРП у плазми износи 4–6 сати. Пораст нивоа ЦРП може настати у многим стањима организма укључујући локалну и системску инфекцију и оштећење ткива. Ц-реактивни протеин је веома сензитиван маркер инфламације и инфекције. Тест за ЦРП који се користи за одређивање постојања инфламације и инфекције у организму је сензитиван, једноставан, јефтин и широко распрострањен у медицинским установама. Главни недостатак ЦРП као дијагностичког средства је његова ниска специфичност у одређивању узрока инфламације. Пораст нивоа ЦРП у плазми указује на присуство инфламације и инфекције, док ниске вредности ЦРП искључују постојање инфламаторних компликација (*Kruidenier et al., 2018*).

Ц-реактивни протеин као реактант акутне фазе рутински се користи као клинички маркер запаљења, нарочито код праћења тока инфекције (*Bhargava et al., 2012; Richter et al., 2018; Medeiros et al., 2012*). Концентрације ЦРП у плазми могу се хиљаду пута увећати унутар 24–48 h, нарочито у стањима локалне и системске инфекције и/или након оштећења ткива (*Sproston et al., 2018*). Константно висок ниво или секундарни пораст ЦРП-а указују на присуство компликација и широко се користе за дијагностику инфекција постоперативних рана и других компликација (*Chapman et al., 2016*). Нагли пораст нивоа ЦРП код трауматизованих пацијената са пиком концентрације у периоду 48–72 h праћен је брзим опадањем концентрације ЦРП и враћањем на почетне нивое пре трауме и операције унутар 2 до 3 недеље (*Chapman et al., 2016*). Сличан пик концентрације ЦРП другог и трећег дана по повређивању постоји и у абдоминалној хирургији (*Straatman et al., 2015*). Поједини аутори су одређивали иницијални ниво ЦРП код трауматизованих особа приликом пријема на лечење да би верификовали евентуалну каснију појаву инфекције, при чему су запазили да пораст нивоа ЦРП није увек повезан са инфекцијом (*Nagasava et al., 2019*).

Поред своје високе сензитивности, због ниске специфичности ЦРП нема велику предиктивну вредност у детекцији постоперативних компликација (*Straatman et al., 2015; Kruidenier et al., 2018*). И поред чињенице да је позитивна предиктивна вредност ЦРП ограничена, низак ниво ЦРП се користити за искључење постојања компликација. Код трауматизованих пацијента посебну пажњу треба обратити на узрок пораста нивоа ЦРП, што се може применити и код пацијента са ТТГК (*Nagasava et al., 2019*).

Наша ја претпоставка да се ЦРП може искористити као предиктор настанка ППК у ТТГК са преломом ребара.

### **1.6.7. Прокалцитонин**

Прокалцитонин (*PCT*) је један од главних биомаркера инфективних догађаја и сепсе код трауматизованих пацијената. Откривен је 1975 године током истраживања синтезе калцитонина код пилића (*Moya et al., 1975*). Убрзо је, 1981 године, запажено да се *PCT* ослобађа и у медуларном карциному штитасте жлезде (*Allison et al., 1981*). Структура *PCT* је описана 1984 године (*Le Moulec et al., 1984*). Прва запажања су била да се *PCT* у циркулацији код здравих људи налази у минималној скоро немерљивој количини, а да расте једино код пацијената са медуларним карциномом штитасте жлезде и микроцелуларним карциномом плућа. Први извештај да *PCT* расте код бакте-

ријских инфекција и сепсе објављен је 1993 године (*Assicot et al., 1993*). Потом је доказано да ниво *PCT* у серуму не расте код вирусних инфекција и да опада након употребе одговарајућих антибиотика код бактеријских инфекција (*Redel et al., 2011; Hatzistilianou, 2010*). Фебруара 2017 године Администрација за храну и лекове (*FDA, Food and Drug Administration*) је одобрила коришћење *PCT* као водича за лечење антибиотцима код инфекција доњих респираторних путева и сепсе.

Прокалцитонин је протеин који се састоји од 116 аминокиселина. Прокалцитонин се нормално ствара у Ц ћелијама штитасте жлезде и од њега настаје калцитонин. Ген за *PCT* – *CALC-1*, се налази на 11 хромозому. Пре-прокалцитонин се у ендоплазматском ретикулуму Ц ћелија преводи у *PCT* помоћу ендопептидазе. Прокалцитонин настао у Ц ћелијама нормално не излази из њих, те су вредности *PCT* у циркулацији скоро немерљиве (0,0–0,05 ng/ml). Помоћу прохормон конвертазе *PCT* се раздваја на *N*-терминални *PCT*, *C*-терминални катакалцин и хормон калцитонин. Калцитонин се ослобађа у серуму и учествује у регулацији калцијума у организму. Уколико се *PCT* нађе у циркулацији он се у њој дуго задржава (по неким ауторима и 25–30 h), пошто у плазми не постоје ензими за његову разградњу (*Maruna et al., 2000; AlRawahi et al., 2019; Paudel et al., 2020*).

У току инфламације и сепсе стварање *PCT* се повећава и до 1000 пута. У инфламацији *PCT* настаје другим путем, који још увек није у потпуности разјашњен. Стварање *PCT* у инфекцији је одговор на липополисахарид зида бактерија, друге ендотоксине и цитокине. Проинфламатрони цитокини који подстичу пораст нивоа *PCT* у бактеријској инфекцији су: ИЛ-6, ИЛ-1β и ТНФ-α. Интерферон-γ који се ослобађа у вирусним инфекцијама доводи до нисходне регулације *PCT*. Прокалцитонин се у случају бактеријске инфекције и сепсе синтетише и у екстратиroidним ткивима. На ову тврдњу навело је то што се пораст нивоа *PCT* у бактеријској инфекцији виђа и код пацијената којима је раније урађена тиреоидектомија. Екстратиroidна ткива која синтетишу *PCT* у септичним стањима су: јетра, панкреас, бубрези, неуроендокрине ћелије плућа, црева, леукоцити, хипоталамус и хипофиза (*Assicot et al., 1993; Maruna et al., 2000; Lippi and Sanchis-Gomar, 2017; Paudel et al., 2020*).

Полуживот *PCT* у плазми је 20–24 h. Пораст *PCT* у серуму код бактеријске инфекције је присутан већ након 6–12 h и постепено се повећава са пиком у првих 24–48 h. Ако је антибиотска терапија адекватна ниво *PCT* почиње да опада за око 50 % на дан. Одржање или секундарни пораст нивоа *PCT* након 48 h указује на појаву сеп-

тичних компликација. Иницијални пораст *PCT* је израженији код бактеријске инфекције у односу на неинфективни СИРС и вирусне инфекције, где некада и нема пораста *PCT* (Meisner, 2014; Paudel et al., 2020). Прокацитонин омогућава рано откривање инфекције пошто се пораст нивоа *PCT* јавља пре појаве клиничких симптома и знакова инфекције (AlRawahi et al., 2019). „Cut-off“ вредности *PCT* у плазми  $> 0,05$  ng/ml користи се за процену присуства инфективних компликација и то  $> 0,05$  ng/ml у првих 12 h и  $> 0,07$  ng/ml након 24 h (Meisner, 2014). Поједини аутори сматрају да је „cut-off“ вредност *PCT* за дијагнозу инфекције  $> 0,1$  ng/ml, а да *PCT*  $< 0,1$  ng/ml има негативну предиктивну вредност за присуство инфекције, тј. да искључује постојање инфекције.

Прокалицитонин је биомаркер за рану детекцију инфекције и сепсе и има негативну предиктивну вредност за бактеријемију (Paudel et al. 2020). Упркос чињеници да је *PCT* прихваћен као биомаркер сепсе, он је далеко од идеалног биомаркера. Поред бројних сазнања о саставу и метаболизму *PCT* због мале сензитивности и недостатка „cut-off“ вредности још увек нема јасних ставова о улози *PCT* у запаљењу и трауми (Paudel et al. 2020). Доказана је негативна предиктивна вредност *PCT* у искључењу бактеријских инфекција и бактеријемије (Rodriguez et al, 2016; Lin et al., 2017). Неке од студија подржавају став да се *PCT* може користити у дијагнози сепсе (Vikse et al., 2015; Wacker et al., 2013). У својој студији Reidel са сарадницима износи препоруку да се нормалне вредности *PCT* користе за искључење постојања сепсе (Reidel et al. 2011). Истраживање Tang-а са сарадницима показује да *PCT* има малу дијагностичку вредност у диференцијацији сепсе од неинфективног СИРС-а код тешко оболелих пацијената (Tang et al., 2007). Прокалицитонин доказано корелише са тежином и обимом системске инфекције и повишен је у пнеумонији, али не и емпијему плеуре који је локализована инфекција у плеуралном простору (Caviezel et al., 2017). Прокалицитонин се користи као поуздан дијагностички маркер инфективних компликација у постоперативном периоду након грудно-хируршких операција (Niggli et al., 2022).

Прокалицитонин се користи као рани предиктор пострауматских септичних компликација (Niggli et al., 2022). Рани пораст нивоа *PCT* је повезан са тежином повређивања и степеном оштећења ткива. Кинетика нивоа *PCT* је врло брза са наглим достизањем максимума у првих 24–48 h након трауме, а потом наглим опадањем код пацијената код којих се нису јавиле компликације (Sakran et al., 2012). Одржање нивоа *PCT* или поновни пораст нивоа *PCT* након трауме указује на присуство инфективних компликација. За разлику од неинфективног СИРС-а где је присутно благо повећање ни-

воа *PCT*, повређени пацијенти са СИРС-ом имају повишен ниво *PCT*. Доказано је да значајно повишен ниво *PCT* корелише са повишеним ризиком за септичне компликације. Почетни ниво 0,3–0,8 ng/ml се виђа код неинфективног СИРС-а, а ниво од 4,5–12 ng/ml је специфичан за присуство септичних компликација (*Bouadma et al., 2010*). Праћење нивоа *PCT* се користи за благовремено кориговање и искључење антибиотске терапије. Иницијални пораст нивоа *PCT* се користи као предиктор: тежине повреде, развоја сепсе и МОД-а и смртности код повређених пацијената (*AlRawahi et al., 2019; Sacran et al., 2012*).

Иницијални пораст *PCT* је значајно већи код пацијената са тешком траумом у односу на пацијенте са лакшом траумом (*Maier et al., 2009*). У односу на органске системе који су повређени, највиши пораст се виђа код абдоминалних повреда (*Rajkumari et al., 2013*). Другачијег мишљења је *Wanner* са сарадницима који тврди да не постоји корелација између нивоа *PCT* и типа повреде (*Wanner et al., 2000*). Код тешко повређених пацијената почетни пораст *PCT*, за разлику од ЦРП и ИЛ-6, поуздано указује на разлику између инфективног и неинфективног СИРС-а (*Meynaar et al., 2011*). Студија *Maier*-а и сарадника је доказала значајан пораст нивоа *PCT* другог дана након торакалне трауме или комбиноване повреде јетре и слезине (*Maier et al., 2009*). У истој студији аутори у закључку тврде да је пораст нивоа *PCT* другог дана након трауме вероватније рефлексија самог повређивања него присуства сепсе, масивних трансфузија или хируршких процедура.

Пораст нивоа *PCT* као биомаркера у инфекцији се јавља раније него пораст ЦРП. Прокалцитонин је специфичнији за бактеријску инфекцију, док ЦРП расте независно да ли се ради о бактеријском или небактеријском запаљењу. Промене нивоа *PCT* у инфекцији су брже него ЦРП што се користи за кориговање антибиотске терапије. Прокалцитонин има већу сензитивност и специфичност у односу на ЦРП у аутоимуним и малигним болестима без обзира да ли се у терапији користе кортикостероиди и имуносупресиви (*Buhaesku et al., 2010*). У односу на пресепсин *PCT* има већу дијагностичку тачност, али пресепсин брже реагује на клинички опоравак или погоршање стања пацијента. Сензитивност пресепсина у дијагностици инфекције је 0,88, а *PCT* је 0,75, док је специфичност пресепсина 0,58, а *PCT* 0,75 (*Wu et al., 2015*).

Ограничења *PCT* као биомаркера инфламације постоје. Лажно ниске вредности *PCT* су присутне код локализованих инфекција као што су целулитис, апсцес, апендицитис и емпијем (*Meisner, 2014; Yu et al., 2013; Amal et al., 2013*). Прокалцитонин се не

може користити у диференцијацији пара-пнеумоничних излива од трансудата или малигне ефузије (He et al., 2017). Интерпретација повишених нивоа *PCT* је отежана и није поуздана код: тешких повреда, опсежних опекотина, МОД-а и медуларног карцинома штитасте жлезде. Такође, код било какве повреде ћелије, механичке или исхемија-реперфузија повреде, ниво *PCT* се повећава и без присуства инфекције. Пораст нивоа билирубина и триглицерида утиче на пораст нивоа *PCT* (Meisner, 2014; Qu et al., 2016). Код пацијената са бубрежном слабошћу потребно је знати да је праг почетне вредности *PCT* приликом мерења већи (због његове слабије елиминације преко бубрега), што може отежати процену присуства бактеријске инфекције само на основу вредности *PCT*.

У дијагностици и процени постојања инфекције, сепсе и СИРС-а *PCT* би требало да се користи заједно са осталим маркерима и клиничким налазима.

Улога *PCT* у разним типовима повређивања је још увек неистражена у потпуности и ми смо нашим истраживањем желели да утврдимо да ли *PCT* може послужити као биомаркер настанка ППК након прелома ребара.

### 1.6.8. Мокраћна киселина

Мокраћна киселина, *7,9-dihidro-1 H-purin-2,6,8(3 H)-trion* (МК), настаје као продукт разградње пуринских нуклеобаза аденина и гуанина. Синтетише се углавном у јетри и цревима, али и у мишићима, бубрезима и ендотелу, а присутна је и у назалном секрету. Главни егзогени извор пурина су анимални протеини који се уносе исхраном. Мокраћна киселина је нормално присутна у крви у концентрацији од 60  $\mu\text{g/ml}$  (Shi et al., 2003). Унутар ћелије МК настаје разградњом пуринских нуклеобаза аденина и гуанина. Аденин и гуанин се деаминацијом и дефосфорилацијом конвертују у инозин и гуанозин. Помоћу ензима пуринске нуклеотидне фосфорилазе инозин и гуанозин се преводе у пуринске базе хипоксантин и гуанин. Хипоксантин и гуанин се конвертују у ксантин. Хипоксантин се конвертује у ксантин након оксидације помоћу ензима ксантин оксидазе, а гуанин се у ксантин конвертује деаминацијом помоћу ензима гуанин деаминазе. Настали ксантин се оксидише помоћу ксантин оксидазе у МК (Maiuolo et al., 2016; El Ridi and Tallima, 2017). Излучивање МК из организма се врши преко бубрега. Мокраћна киселина се филтрира у гломерулима, при чему се око 90% исфилтриране МК реапсорбује, чиме организам економише драгоценом МК (Ames et al., 1981; Maiuolo et al., 2016; Rock et al., 2013).

Код људи постоји недостатак ензима уратна оксидаза (уриказа) који помаже раградњу МК у растворљивије продукте алантоин и амонијак (који су завршни про-

дукти метаболизма МК и лако се екскретују преко бубрега). Мокраћна киселина је код људи, због недостатка уриказе, крајњи продукт метаболизма пурина. Недостатак уриказе код људи се током еволуције највероватније јавио зато што МК има драгоцену улогу у многим процесима у организму (*El Ridi and Tallima, 2017; Rock et al., 2013*).

Мокраћна киселина је од свих ДАМП молекула најјачи активатор запаљења и најзначајнији антиоксиданат у крви и учествује у одбрани организма од тумора (*Ames et al., 1981; Fabrini et al., 2014; Shi, 2010*).

Улога МК у запаљењу је превасходно као ДАМП молекула. Мокраћна киселина не учествује у запаљењском одговору на микробиолошке агенсе и стерилне иритантне честице, већ покреће инфламацију само након некрозе ћелије, када се из умирућих ћелија ослободи у екстрацелуларни простор (*Shi, 2010*). Мокраћна киселина настаје унутар ћелије из пуринских база уз помоћ ксантин оксидазе. Унутар ћелије МК се налази у великој концентracији (*Shi et al., 2003*). По оштећењу ћелије из цитоплазме се ослобађа МК. Физиолошке вредности МК у крви (сатурација МК) су до 60  $\mu\text{g/ml}$  и потребне су мале количине додатно екскретоване МК из оштећених ћелија да доведу до суперсатурације. Екстрацелуларно нагомилавање МК након оштећења ћелија доводи до тренутног пораста вредности мокраћне киселине у крви  $> 70\mu\text{g/ml}$ , што се означава као суперсатурација. Суперсатурација је окидач за везивање МК са  $\text{Na}^+$ , при чему се формира мононатријум урат (МНУ). Мононатријум урати су снажан покретач инфламације. Мононатријум урати се везују са МНУ-специфичним антителима формирајући преципитате, микрокристале МНУ. Микрокристали МНУ у контакту са липидима мембране антиген презентујућих ћелија (АПЦ) активирају исте и покрећу фагоцитозу микрокристала МНУ. Након уласка у АПЦ ћелију микрокристали МНУ интерагују са *NLRP3* инфлазамима (*PYD domain-containing protein 3*) што покреће стварање ИЛ-1 $\beta$ . Настали ИЛ-1 $\beta$  се ослобађа из АПС. Ослобођени ИЛ-1 $\beta$  се везује за рецепторе за ИЛ-1 (ИЛ-1R) на паренхимским ћелијама и неутрофилима активирајући их. Везивање ИЛ-1 $\beta$  и активација ИЛ-1R заједно са другим хемотактичким факторима привлачи неутрофиле и друге имуне ћелије на место запаљења изазивајући запаљење у повређеном ткиву (*Martinon et al., 2006; Shi 2010*).

Мокраћна киселина је унутар ћелије растворљива, док се екстрацелуларно таложи у форми микрокристала МНУ (*Nery et al., 2015; Braga et al., 2017; Shi et al., 2010*). Код хиперурикемије (гихт) јавља се таложење микрокристала МНУ у меким ткивима, зглобовима и тетивама индукујући запаљење. Пацијенти оболели од гихта често од ко-



морбидитета имају бубрежну слабост, метаболички синдром, шећерну болест и хипертензију (*Gasse et al., 2007*).

Мокраћна киселина је један од најзначајнијих антиоксиданата крви и представља 60% плазматског капацитета за чишћење од слободних радикала и пероксинитрита (*Ames et al., 1981; Fabrini et al., 2014*). Као антиоксидант најприсутнија је у хепатоцитима, ендотелу и у назалном секрету. У организму настале оксидансе треба детоксиковати у циљу спречавања оштећења ћелије домаћина. Када дође до поремећаја еквилибријума оксиданаса и антиоксиданаса у смеру појачане синтезе оксиданаса, долази до појаве стања означеног као „оксидативни стрес“, који пролонгира инфламацију и оштећење ткива. У „оксидативном стресу“ МК има двоструку улогу: про-оксидативну унутар ћелије и анти-оксидативну када се нађе у екстрацелуларном простору (*Nery et al., 2015*). На пример, у мултиплој склерози (МС) демиелинизација се јавља због смањења анти-оксидативног одговора организма. Код пацијената са МС ниски нивои МК смањују анти-оксидативни одговор организма, те слободни кисеонични радикали и пероксинитрит оштећују мијелин. Доказ за тврдњу да МК има значајно анти-оксидативно дејство је да пацијенти који болују од гихта скоро никада не болују од МС (*Hooper et al., 1998*). Заштитни анти-оксидативни ефекат МК је поред МС присутан и код: Паркинсонове и Алцхајмерове болести, амиотрофичне латералне склерозе, код трауме мозга и код операција на мозгу. Код ових стања МК штити организам од „оксидативног стреса“, при чему се троши, због чега су вредности МК у крви ниске (*Liu et al., 2012; Liu et al., 2018; Rock et al., 2013; He et al., 2021*).

Мокраћна киселина има значајну улогу и борби против тумора. Ослобођена из умирућих ћелија МК стимулише сазревање дендритичких ћелија и окидач је инфламације. Стимулишући дендритичне ћелије, које у наставку активирају Т ћелије, МК посредно утиче на појачање Т ћелијског одговора (*Shi et al., 2006*). Појачањем Т ћелијског одговора МК индиректно утиче на цитотоксично дејство Т лимфоцита и инхибицију пролиферације и миграције туморских ћелија (*Caserta et al., 2012*).

Улога МК као предиктора компликација након ТТГК још увек је нејасна. У студији *Kuipers* са сарадницима је доказао постојање акумулације МК у повредама плућа са последичном инфламацијом (*Kuipers et al., 2011*). Претходно изнето може послужити као основа за хипотезу да се вредности МК могу користити за предикцију ППК након ТТГК са преломом ребара.

### 1.6.9. Интерлеукин-6

Интерлеукин-6 (ИЛ-6) је плејотропни цитокин који има улогу у имуном одговору организма, запаљењу, хематопоези, метаболизму ендокриног и нервног система и одговоран је за раст ћелијских линија појединих карцинома (*Biffi et al, 1996; Murakami et al., 2019; Jones et al, 2018*). Откривен је акцидентално 1980 године од стране *Weissenbach*-а, приликом покушаја да се клонира хумани фибробластни интерферон (ИФН- $\beta$ ) (*Weissenbach et al., 1980*). Интерлеукин-6 је главни члан фамилије ИЛ-6 протеина у коју спадају: ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-27, онкостатин М, леукемични инхибиторни фактор, цилијарни неутрофни фактор, кардиотрофин-1, кардиотрофину-налик цитокини фактор-1, ИЛ-35 и ИЛ-39. Заједничко за ИЛ-6 фамилију протеина је то што своје ефекте унутар ћелије остварују преко трансмембранског гликопротеина 130 (*gp130*) (*Wang et al., 2016*).

Ген за ИЛ-6 се налази на хромозому 7p21 и састоји се од пет егзона и четири интрона. Протеин ИЛ-6 се састоји од 184 аминокиселина плус 28 аминокиселино-хидрофобних сигналних секвенци. Интерлеукин-6 се секретује у виду хетерогеног сета протеина молекуларне масе од 23 kd до 70 kd, при чему преобладајуће изоформе имају масу од 23 kd до 30 kd. Полипептиди ИЛ-6 се везују за различите протеине носаче у крви: албумин, Ц-реактивни протеин, *C3b* и *C4b* фрагменте комплемента, растворљиви ИЛ-6 рецептор (сИЛ-6Р) и  $\alpha$ 2-макроглобулин. Овако формирану циркулишућу комплексу служе као резервоари ИЛ-6 из којих се на одговарајуће сигнале ослобађа ИЛ-6. Интерлеукин-6 *mRNA* се конституционално експримира у: леукоцитима, слезини, јетри, бубрезима и цревима. Уколико је потребно ИЛ-6 се може синтетисати у скоро свим ткивима и типовима ћелија, а нарочито из повређеног ткива након трауме (*Biffi et al, 1996; Murakami et al., 2019*).

Своје плејотропне ефекте ИЛ-6 остварује преко два различита механизма: класичним ИЛ-6 сигналним путем и ИЛ-6 транс-сигналним путем (*Yan et al., 2016*). Класични ИЛ-6 сигнални пут подразумева везивање ИЛ-6 за мембрански рецептор (мИЛ-6Р) који је експримиран претежно на имуним ћелијама и хепатоцитима. Везивањем ИЛ-6 за мембрански рецептор циљних ћелија формира се ИЛ-6 рецепторски комплекс, исти се активира и учествује у преносу сигнала унутар ћелије. Саставни део ИЛ-6 рецепторског комплекса чине два различита трансмембранска молекула: лиганд везујуће субјединице (ИЛ-6Р) и јединице за пренос сигнала (*gp130*). Лиганд везујућу ИЛ-6 субјединицу чине два екстраћелијска домена: један који припада суперпородици имуно-

глобулина и један који припада фамилији цитокинских рецептора. Интерлеукин-6 се везује за своје везујуће место на делу домена цитокинских рецептора лиганд везујуће ИЛ-6 субјединице рецепторног комплекса. У случају активације ИЛ-6 транс-сигналног пута ИЛ-6 се везује за растворљиви ИЛ-6 рецептор (сИЛ-6Р). Растворљиви ИЛ-6 рецептор се ослобађа из леукоцита протеолитичким разлагањем мИЛ-6Р, најчешће као одговор на инфламаторни стимулус (*Yan et al., 2016; Kaiser et al., 2018*).

Код оба ИЛ-6 сигнална пута се након везивања и стварања ИЛ-6/ИЛ-6Р комплекса даљи пренос сигнала у унутрашњост ћелије одвија преко *gp130* јединице. У наставку, *gp130* активира Јанус киназа фамилију тирозин киназа (ЈАК), заједно са транскрипционим факторима СТАТ фамилије (сигнални преносиоци и активатори транскрипције) (*Murakami et al., 2019*). Пренос сигнала у унутрашњост ћелије од везивања ИЛ-6 за ИЛ-6Р траје пет минута (*Biffi et al., 1996; Murakami et al., 2019*).

Класични ИЛ-6 сигнални пут је одговоран за регулацију и одржање хомеостазе организма, док се ИЛ-6 транс-сигнални пут чешће виђа у инфламацији (*Zhang et al., 2013; Kaiser et al., 2018*).

Интерлеукин-6 је важан медијатор посттрауматских локалних и системских дешавања у организму. Интерлеукин-6 је проинфламаторни цитокин који се у трауми ослобађа од стране активираних моноцита и макрофага и има улогу у амплификацији инфламаторних сигнала чиме активира леукоците који заузврат продукују остале медијаторе запаљења (*Bagaria et al., 2020*). Такође, ИЛ-6 учествује у активацији каскаде комплемента и коагулације, поспешује хематопоезу и повећава васкуларну пермеабилност (*Kaiser et al. 2018*). Интерлеукин-6, пошто се ослободи из активираних макрофага, индукује синтезу и ослобађање протеина акутне фазе, нарочито ЦРП (*Karakaya et al. 2013*). Интерелеукин-6 је један од кључних проинфламаторних цитокина у трауми због своје значајне повезаности са тежином повреде и клиничким компликацијама (*Alper et al. 2016*). Ниво ИЛ-6 у серуму је у сигнификантном порасту у прва 2 h од повређивања и наставља да расте у следећа 24 h, а након тога значајно опада, при чему је пик нивоа ИЛ-6 у 4-6 h по повређивању, што је значајно раније од пораста нивоа осталих реактаната акутне фазе (*Karakaya et al., 2013*). Неки од аутора наводе да је ИЛ-6 као реактант акутне фазе повишен код пацијента са ТТКГ и да одређивање нивоа ИЛ-6 може послужити за детерминисање тежине повреде у прва 24h од повређивања (*Pullicino et al., 1990; Bhargava et al., 2012; Kurt et al., 2016; Kaiser et al., 2018*).

Поред тога што је доказано присуство повишених нивоа ИЛ-6 у ТТКГ, који као један од најважнијих медијатора запаљења указује на тежину повреде, остаје нејасно да

ли ИЛ-6 може послужити као предиктор настанка плеуропулмоналних компликација у ТТГК са преломом ребра.

### 1.6.10. Протеин *S100B*

Протеини *S100* су породица од 25 калцијум везујућих цитоплазматских протеина. Откривени су 1965 године од стране *Moore-a* приликом покушаја да се идентификује протеин који ће указивати на оштећење možданог ткива (*Moore, 1965; Xia et al., 2018*). Назив протеин *S100* је добио због тога што је субћелијска фракција добијена из говеђег мозга била растворљива у 100% амонијум сулфату при неутралном рН (*Kuzumi et al., 2013*).

Протеини *S100* фамилије учествују у: регулацији ћелијске апоптозе, пролиферацији, диференцијацији, миграцији и енергетском метаболизму ћелије, балансу калцијума, фосфорилацији протеина и у инфламацији (*Donato et al., 2013*). Интрацелуларне функције протеина *S100* укључују: интеракцију са интрацелуларним рецепторима, ангажовање и транспорт протеина мембране, интеграцију са ензимима и нуклеинским киселинама у склопу регулације транскрипције и поправку *DNA*. Протеини *S100* се ослобађају из ћелије у току ћелијског стреса или након некрозе саме ћелије. Екстрацелуларно протеини *S100* се понашају као ДАМП молекули и учествују у хомеостази имуног система и пост-трауматској инфламацији (*Vourc'h et al., 2018; Sattar et al., 2021*).

Сваки од протеина *S100* је кодиран засебним геном који се налазе углавном на хромозому *1q21*. Протеини *S100* су протеини мале молекулске тежине од 10-12 kDa. Сваки протеин *S100* се састоји од две *EF* – ручице структурног облика спирала-петља-спирала које су постављене „леђа о леђа“ и повезане флексибилном шарком. Већина протеина *S100* функционишу као  $Ca^{2+}$  рецепторни протеини, због чега  $Ca^{2+}$  има главну улогу у регулацији активности протеина *S100*. Други метални јони као што су  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  такође учествују у регулацији активности протеина *S100*, мада у знатно мањој мери. Везивањем наведених металних јона за протеин *S100* долази до конформационих промена које омогућавају даљу интеракцију са циљним протеинима. Циљни протеини за интеракцију са протеинима *S100* су: ензими, субјединице цитоскелета, рецептори, транскрипциони фактори и нуклеинске киселине (*Fritz et al., 2010; Sattar et al., 2021*). Интеракције са циљним протеинима се дешавају након: структуралних промена, интеракције са  $Ca^{2+}$ , посттранслационих модификација, рецепторима-посредоване трансдукције и директним одговором протеина *S100* (*Fritz et al., 2010*). Био-

лошки полуживот протеина *S100* у серуму је до 2h, метаболишу се у бубрезима и излучују путем мокраће (Kuzumi et al., 2013).

У односу на позицију на којој остварују своје функције протеини *S100* се деле у три групе. Прва група су протеини *S100* који функционишу искључиво унутар ћелије. Друга група протеина *S100* испољава своје дејство и функције у унутаршњости ћелије и ван ње. Трећа група протеина *S100* остварује своје ефекте углавном екстрацелуларно (Donato et al., 2013).

Унутар ћелије протеини *S100* интерагују са интрацелуларним рецепторима или молекуларним субјединицама и учествују у: ангажовању и транспорту протеина мембране, учествују у регулацији транскрипције, регулишу функцију ензима, регулишу нуклеинске киселине и регулишу поправку *DNA*. Протеини *S100* се активирају на два начина: везивањем јона  $Ca^{2+}$  и стварањем хомо и хетеродимера (које се такође дешава уз учешће  $Ca^{2+}$ ). Активација интрацелуларних сигналних путева протеина *S100* иницира ћелијску диференцијацију, миграцију, апоптозу, пролиферацију и инфламацију. Ћелије у којима се јавља активација сигналних путева протеина *S100* су: моноцити, макрофаги, неутрофили, лимфоцити, миобласти, епителне ћелије, ендотел, глатко-мишићне ћелије, неурони, фибробласти, меланоцити, хондроцити и адипоцити (Mishra et al., 2012).

Екстрацелуларно протеини *S100* имају важну улогу у регулацији имуне хомеостазе, пост-трауматској повреди и у инфламацији. Протеини *S100* су ДАМП молекули и ослобођени из некротичних или оштећених ћелија делују као ендогени сигнали опасности („*danger signals*“) активирајући инфламаторни одговор организма. Секреција протеина *S100* се дешава пасивно (након смрти ћелије) или активно (након активације ћелије). Ћелијски стрес или некроза ћелије индукују ослобађање протеина *S100* у екстрацелуларни простор (Vourc'h et al., 2018). Екстрацелуларно протеини *S100* се везују за рецепторе *RAGE*, *TLR4*, *CD147* и *GPCR* на површини ћелија, чиме покрећу унутарћелијске сигналне путеве *API* и *NF-κB*. Везивање протеина *S100* и интеракција са површинским *TLR4* и *RAGE* рецепторима на ћелији активира нисходну регулацију *NF-κB*, што доводи до усходне регулације експресије проинфламаторних гена. Везивање протеина *S100* за *TLR4* покреће сигналну каскаду и регулише пролиферацију и диференцијацију ћелија и развој тумора преко наведеног *NF-κB* пута. За *RAGE* рецепторе се везују *S100A7*, *S100A12*, *S100A8/A9* и *S100B*, након чега се преко *NF-κB* пута индукује стварање про-инфламаторних цитокина. Настали проинфламаторни цитокини покрећу миграцију неутрофила, моноцита и макрофага ка месту запаљења. Везивањем *S100A6*

за *RAGE* рецепторе покреће се апоптоза (Xia et al., 2018; Silva et al., 2020; Hofmann et al., 1999).

Екстрацелуларни протеини *S100* интерагују и са: индуктором екстраћелијске матриксне металопроотеиназе (*EMMPRIN*, *CD147*), *GPCR*, *CD36*, *FGFR1*, *CD166* антигеном, ИЛ-10 рецептором, неуропластином- $\beta$ , *CD68* и *Erb84* (Okada et al., 2016; Pankratova et al., 2018; Sattar et al., 2021).

Поремећај регулације и физиолошке функције фамилије протеина *S100* постоји у: астми, ХОБП, идиопатској фибрози плућа, цистичној фибрози, плућној хипертензији, меланому и карциному плућа (Sattar et al., 2021).

Постоје јасни докази присуства протеина *S100B* у свим ћелијама глије (астроцити, олигодендроцити, Schwann-ове ћелије), али и меланоцитима, хондроцитима и адипоцитима (Michetti et al, 1983; Kahn et al., 1991). Присуство бројних адипоцита у поткожи (из којих се након трауме ослобађа протеин *S100B*) објашњава пораст серумског протеина *S100B* код пацијената са тупом и оштром повредом меких ткива. У коштаног сржи се, такође, налази велика количина адипоцита из којих се након трауме ослобађа протеин *S100B*, што објашњава пораст серумске концентрације протеина *S100B* након прелома дугих костију и ребара у ТТГК. У ТТГК повреда ребарних хрскавица доводи до појачаног ослобађања протеина *S100B* из оштећених хондроцита (Müller et al., 2020).

Дуго се сматрало да *S100B* представља „класичан маркер повреде мозга“, пошто се протеин *S100B* ослобађа након контузије или деструкције ћелија глије приликом повреде главе (Moore, 1965; Michetti et al, 1983; Kahn et al., 1991). Сматрало се да се повреда мозга са сигурношћу може искључити уколико ниво серумског протеина *S100B* није повишен након повреде главе (Pfortmueller et al., 2016; Thelin et al., 2017). У новијим истраживањима доводи се у питање улога протеина *S100B* као „класичног маркера повреде мозга“. Müller са сарадницима сматра да се пораст нивоа серумског протеина *S100B* јавља искључиво код пацијената са интрацеребралним крварењем које је удружено са повредом мозга након повређивања главе (Müller et al., 2020).

Доказано је да су повишене вредности протеина *S100B* у серуму предиктор лошег исхода код пацијената са повредом главе и мозга (Raabe et al., 1999). Све је више студија које указују да концентрација серумског протеина *S100B* расте и након екстракранијалних траума, нарочито код пацијаната са преломима костију (Anderson et al., 2001; Kofias et al., 2006; Thelin et al., 2016). Чињеница да, код политрауматизованих пацијената без повреде мозга расте ниво протеина *S100B*, упућује на то да су преломи костију и повреда меких ткива потенцијални извор ослобађања екстракранијалног

протеина *S100B* (Anderson et al., 2001; Kofias et al., 2006; Ohrt-Nissen et al., 2011). Поједини аутори доказују да је степен експресије протеина *S100B* након оштећења ткива код политрауматизованих пацијената пропорционално већи из екстракранијалних ткива у односу на интракранијалне структуре (Müller et al., 2020).

Студија Kofias-а и сарадника даје доказе да се код екстракранијалних повреда јавља благи пораст серумског протеина *S100B* који корелише са тежином повреде (Kofias et al., 2006). У наведеној студији описан је нагли пад нивоа серумског протеина *S100B* од првог до трећег дана по повређивању. Интерперетација порекла повишених вредности серумских протеина *S100B* након политрауме је јако отежана, пошто поред оштећења мозга и оштећења других ткива доводе до пораста серумског протеина *S100B* (Anderson et al., 2001).

Код трауматизованих пацијента који нису имали повреду главе највише концентрације протеина *S100B* се виђају након контузије грудног коша са и без прелома ребара и код мањих контузионих повреда меких ткива са појавом модрица (Anderson et al., 2001). У својој студији Müller са сарадницима је показао да је код прелома других костију и у торакалној трауми пораст нивоа протеина *S100B* статистички значајнији у односу на трауму мозга са интрацеребралним крварењем (Müller et al., 2020).

Због налаза да су код трауматизованих пацијената са повредом грудног коша нивои протеина *S100B* у серуму високи, постављена је радна хипотеза да је серумски протеин *S100B* потенцијални предиктор настанка ППК након ТТГК са преломом ребара.

### 1.6.11. *sHeat-shock protein 70*

*Heat shock* протеини (*HSP*) су унутарћелијски протеински молекули чија је главна улога да заштите ћелију од прекомерног стреса након повређивања. Означавају се по својој молекулској маси у *kD* – *HSP27*, *HSP60*, *HSP70*, *HSP90*, *HSP110*, *Grp94*, *Grp170*, *calreticulin* (Lindquist and Craig, 1988). *Heat shock* протеини су конститутивно присутни у свим ћелијама. Најчешће се *HSP* ослобађају из леукоцита, али и из других ћелија као што су: некротичне ћелије, туморске ћелије, ретикулоцити, моноклеарне ћелије периферне крви, *B* ћелије и дендритичне ћелије. Нормално се *HSP* у плазми налазе у малим, често немерљивим концентрацијама. Фамилија *HSP* не поседује *N*-терминалну сигналну секвенцу која је карактеристична за већину секреторних протеина због чега не могу бити ослобођени из ћелије конвенционалним путевима секреције протеина.

*Heat-shock* протеин 70 (*HSP70*, означава се и као *HSPA1A*) делује у унутрашњости ћелије, а активан је и екстрацелуларно, када се означава као секреторни *HSP70* (*sHSP70*).

Екстрацелуларна секреција *HSP70* одвија се неконвенционалним путевима ослобађања протеина из ћелије – пасивним ослобађањем након смрти ћелије, активном секрецијом у слободној форми или ослобађањем преко егзозома. (*Calderwood et al., 2016; Batulan et al., 2016*).

*Heat-shock* протеин 70 припада групи ДАМП молекула који се ослобађају из ћелије након ћелијског стреса, повреде или смрти ћелије. *Heat-shock* протеин 70 ослобођен из ћелија након ћелијског стреса везује се за рецепторе на АПЦ и тиме активира урођени имуни одговор и без присутног спољашњег патогена (*Ren et al., 2016*).

Унутар ћелије *HSP70* делује као заштитник, првенствено спречавајући неправилно формирање полипептидних ланаца под утицајем стресора. Поред тога интрацелуларни *HSP70* контролише и унутарћелијски транспорт (убрзава транспорт кроз мембранске канале), учествује у цитопротекцији штитећи протеине од денатурације или агрегације, инхибира апоптозу, стабилизује цитоскелет и учествује у хормонској регулацији и имуномодулацији (*Salari et al., 2013*).

Екстрацелуларно *sHSP70* остварује бивалентан ефекат на имуни систем и то: про-инфламаторни и анти-инфламаторни (имуносупресивни). Након везивања *sHSP70* за АПЦ у року од 2–4 h долази до усходне регулације атхезионих и костимулаторних молекула и секреције цитокина као што су ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, *GM-CSF*, *NO* и хемокина *MIP-1*, *MCP-1* и *RANTES*, чиме се покреће про-инфламаторни одговор организма (*Ren et al., 2016*).

Анти-инфламаторно дејство *sHSP70* је део компензаторног анти-инфламаторног синдрома (*CARS*) и почиње скоро истовремено са појавом инфламације. Први начин на који *sHSP70* остварује анти-инфламаторно дејство је тај што поспешује ослобађање анти-инфламаторног цитокина ИЛ-10. Серумски *HSP70* се везује за *Toll-like* рецепторе *TLR2* и *TLR4* на површини имуних ћелија. Након везивања *sHSP70* за *Toll-like* рецепторе ослобађа се ИЛ-10 што доводи до смањења експресије моноцитног *HLA-DR* и редукције про-инфламаторних ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6. Смањена количина ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6 доводи до супресије имунитета.

Други начин на који *sHSP70* доводи до имуносупресије је активација апоптотичног сигналног пута у склопу урођеног имуног одговора. Активација апоптотичног сигналног пута доводи до развоја апоптозе повређених ћелија (*Tschoeke and Ertel 2007; Guisasola et al., 2018*). Трећи начин на који *HSP70* остварује антиинфламаторну актив-



ност је инхибиција експресије про-инфламаторног транскрипционог фактора *NF-κB* унутар ћелије (*Guisasola et al., 2018*).

Полуживот *sHSP70* у циркулацији је 18 h. Понекада се код трауматизованих пацијената повишене концентрације *sHSP70* у серуму одржавају и дуже од 48 h. Присуство повишених концентрација *sHSP70* у серуму у дужем временском периоду указује да је код повређених пацијената присутно продужено ослобађање *HSP70* из ћелија уз успорену елиминацију *sHSP70* из циркулације (*Brøchner and Toft, 2009*). Изгледа да ефекте *sHSP70* на имуни систем дефинише начин на који се секретује. Пасивно ослобођени *sHSP70* након некрозе ћелије делује про-инфламаторно, док активно секретовани *sHSP70* делује имуносупресивно (*Martin et al., 2005; Calderwood et al., 2016*).

Повређивање доводи до пораста експресије *HSP70* у леукоцитима и сматра се да су леукоцити главне ћелије које у трауми секретују *sHSP70* (*Haider et al., 2019*). Концентрације *sHSP70* у серуму свој максимум постижу непосредно након тешке трауме и са временом постепено опадају (*Guisasola et al., 2015*). Пораст плазматске концентрације *sHSP70* у трауми корелира са тежином трауме (*Vourc'h et al., 2018*). Серумски *HSP70* се налази у више од десет пута већој концентрацији у плазми код повређених пацијената (*Relja et al., 2018*). Код тешке трауме присутан је пораст *sHSP70*, али је код трауматизованих пацијената који нису преживели ниво *sHSP70* снижен (ово указује да организам изгледа, за сада непознатим механизмима, „калкулише“ и рационализује употребу и потрошњу *sHSP70*) (*Pittet et al., 2002*). Постоје налази да транзиторна хипоксија код здравих људи доводи до пораста концентрације *sHSP70* (*Lichtenauer et al., 2014*).

Повишене концентрације *sHSP70* су потенцијални биомаркер за: ХОБП, немикроћелијски карцином плућа, хроничну бубрежну инсуфицијенцију, туморе тимуса, мождани удар, присуство инфекције и процену тежине повреде (*Janik et al., 2016*). Неколико студија је доказало да трауматизовани пацијенти са бројним коморбидитетима и порастом концентрације *sHSP70*, независно од тежине трауме, имају гору прогнозу због појаве сепсе, АРДС-а и смртог исхода (*Guisasola et al., 2015; Guisasola et al., 2018; Traxler et al., 2017*).

Наша претпоставка је да *sHSP70* као биомаркер инфламације може послужити у предикцији настанка ППК у ТТГК.

## **2. РАДНА ХИПОТЕЗА И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА**

### **2.1. Радна хипотеза истраживања**

Радна хипотеза истраживања је да постоји статистички значајна повезаност између промене нивоа биомаркера инфламације и настајања плеуропулмоналних компликација код болесника са преломима ребара изазваних тупом траумом грудног коша. Научни допринос овог истраживања састоји се у откривању статистички значајне повезаности биомаркера инфламације са плеуропулмоналним компликацијама код прелома ребара након тупе трауме грудног коша, чиме ће се омогућити превенција компликација и благовремено лечење истих.

### **2.2. Циљ истраживања**

Циљ истраживања је утврђивање који су од истраживаних биомаркера инфламације (односно неутрофила и лимфоцита, број леукоцита, стресом индукована хипергликемија, фибриноген, Д-димер, ЦРП, прокалцитонин, мокраћна киселина, ИЛ-6, протеин *S100B* и *sHSP70*) у статистички значајној мери повезани са настанком плеуропулмоналних компликација (пнеумотораксом, хематотораксом, хемато-пнеумотораксом, присуством плеуралног излива, пнеумонијом, емпијемом, ателектазом плућа и АРДС-ом) након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.

### **3. ПАЦИЈЕНТИ, МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА**

Истраживање је обављено у Клиници за грудну хирургију, Ургентном центру и Клиници за анестезију Универзитетског Клиничког центра у Нишу у периоду од новембра 2020. до јануара 2022. године. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Нишу (N<sup>0</sup>:12-3094/4). Испитивања биолошког материјала пацијената извршена су у Центру за медицинску биохемију и имунолошкој лабораторији Универзитетског Клиничког центра у Нишу. Радиолошки прегледи су извршени у Центру за радиологију Универзитетског Клиничког центра у Нишу.

Све слике, табеле, шеме и графикони дати у докторској дисертацији су оригинална дела аутора ове дисертације.

#### **3.1. Пацијенти у истраживању**

Проспективним истраживањем је обухваћено 90 пацијената са преломима ребара изазваних тупом траумом грудног коша. Пацијенти су подељени у две групе: групу испитаника и контролну групу. У групи испитаника је 45 пацијената са преломом ребара и присутним плеуропулмоналним компликацијама, а контролну групу чини 45 пацијената са преломом ребара без плеуропулмоналних компликација.

Укључујући критеријуми су: особе оба пола старије од 18 година са изолованом тупом повредом грудног коша и преломом ребара које су опсервиране и лечене у претходно наведним установама. Искључујући критеријуми су: особе млађе од 18 година, пацијенти са пенетрантном траумом грудног коша, пацијенти са тупом траумом грудног коша у склопу политрауме и труднице.

Пацијенти укључени у истраживање лечени су у складу са принципима добре клиничке праксе. Сви испитаници су уз стандардни образац пристанка на лечење прописаног Законом о здравственој заштити дали сагласности за учешће у истраживању на посебном формулару Пристанка пацијента који је креиран за ово истраживање и одобрен од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Нишу.

### 3.2. Материјал и методе

Узорковање крви је вршено при пријему, другог, трећег и петог дана од повређивања, а праћење појаве компликација је било до седмог дана од повређивања.

Биомаркери инфламације који се испитавни у истраживању су: однос неутрофила и лимфоцита, број леукоцита, стресом индукована хипергликемија, фибриноген, Д-димер, ЦРП, прокалцитонин, мокраћна киселина, ИЛ-6, протеин *S100B* и *sHSP70*.

Одређивање **броја леукоцита** је вршено на хематолошком анализатору *ABX Pentra XLR 220V „EN“* произвођача *ABX HORIBA, Japan*. Нормалне вредности леукоцита су у опсегу  $4,0-9,0 \times 10^9/l$ .

**Однос неутрофила и лимфоцита** је израчунаван простом једначином поделе броја неутрофила и леукоцита који су добијени након анализе крви на хематолошком анализатору *ABX Pentra XLR 220V „EN“* произвођача *ABX HORIBA, Japan*. Нормална вредност ОНЛ је 5.

Ниво **фибриногена** у серуму је одређиван методом по Clauss-у на коагулометру *BE Trombostat*, произвођача *Behnk Elektronik, Germany*. Референтне вредности фибриногена су  $2,0-4,0 \text{ g/l}$ .

Вредности **Д-димера** из серума су одређиване на хематолошком коагулометру *ACL TOP 300 CTS*, произвођача *Instrumentation Laboratory, United States*. Референтне вредности Д-димера су  $0,0-230 \text{ ng/ml}$ .

Вредности **ЦРП, мокраћне киселине и нивоа глукозе** у серуму су одређиване стандардним *IFCC* методама на биохемијском анализатору *Beckman Coulter/Olympus AU680, United States*. Референтне вредности ЦРП су  $0,0-5,0 \text{ mg/l}$ , мокраћне киселине  $155,0-357,0 \text{ umol/l}$ , а гликемије  $3,9-6,1 \text{ mmol/l}$ .

Нивои **прокалцитонина, ИЛ-6 и протеина S-100B** у серуму су одређивани имунохемијском *ECLIA* (електро-хемилуминисценца) методом на имунохемијском анализатору *Cobas e411* произвођача *Roche, Switzerland*. Референтне вредности прокалцитонина су  $0,0-0,05 \text{ ng/l}$ , ИЛ-6  $0,0-40,0 \text{ pg/ml}$ , а протеина *S-100B*  $0,0-0,11 \text{ ug/l}$

Вредности **sHSP70** су одређиване *ELISA* методом на апарату *Microplate reader Rayto-6100*, произвођача *Rayto Life and Analytical Sciences Co., China*. Вредности *sHSP70* добијене код контролног узорка су упоређиване са вредностима добијеним код испитаника и одређивана је њихова статистичка значајност.

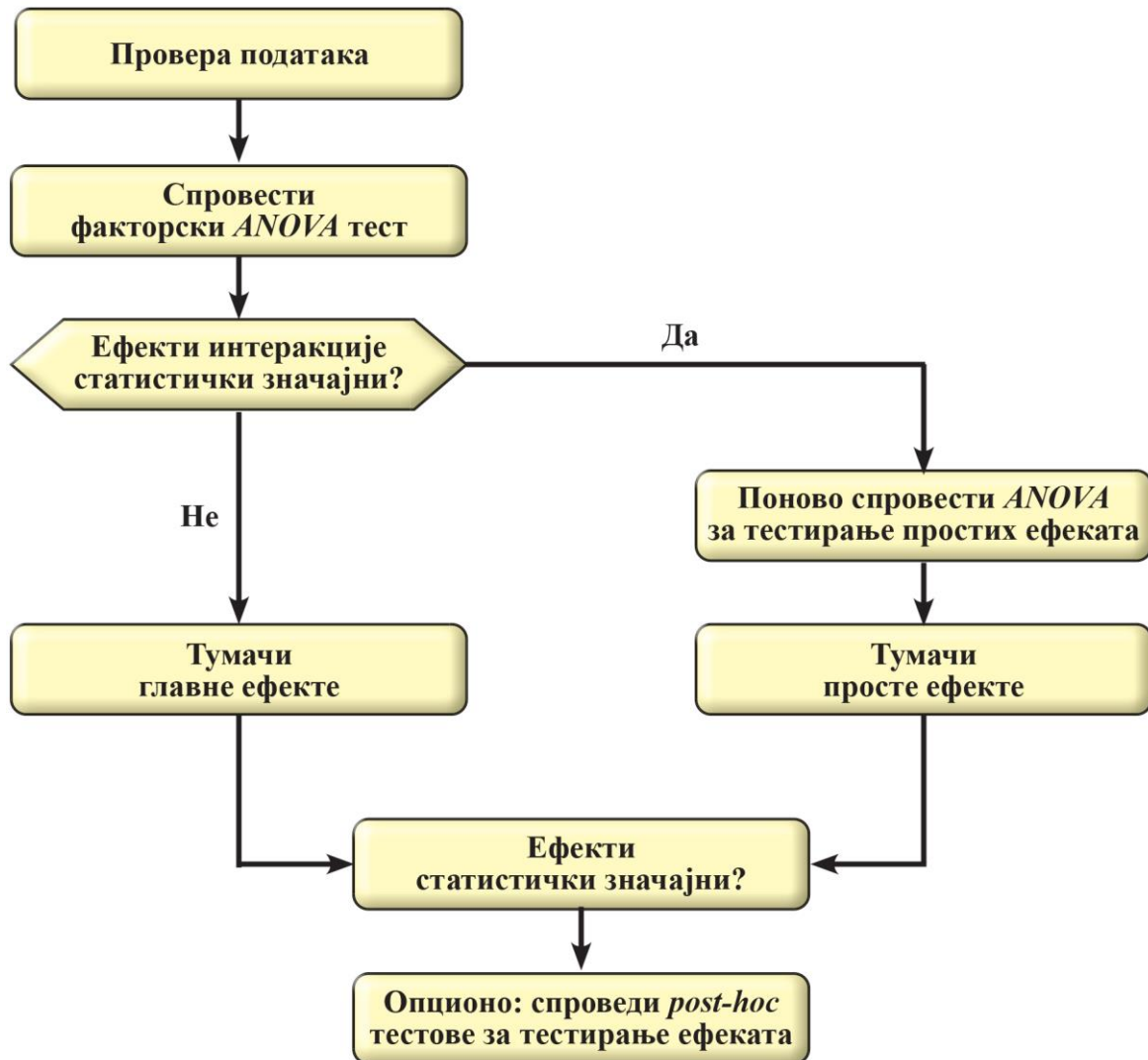
Као **плеуропулмоналне компликације** означене су: пнеумоторакс, хематоторакс, хемато-пнеумоторакс, присуство плеуралног излива, пнеумонија, емпијем, ателектаза плућа и АРДС. Постављање дијагнозе плеуропулмоналних компликација је извршено анамнестички, клиничким прегледом и радиолошким прегледима – стандардном радиографијом грудног коша у *P-A* и латералним позицијама (уколико је било потребно) и МСЦТ-ом грудног коша.

### 3.3. Статистичка обрада података

Подаци су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације или у виду апсолутних и релативних бројева. Нормалност расподеле података је тестирана *Kolmogorov-Smirnov* тестом. Поређење континуираних варијабли су вршене т-тестом уколико је расподела података нормална. Уколико расподела података није нормална поређење вредности између две групе вршено је *Mann-Whitney* тестом. Поређење испитиваних параметара у поновљеним мерењима је тестирано коришћењем *ANOVA* за поновљена мерења, односно рађена је двофакторска анализа варијансе са једним поновљеним фактором (време – четири мерења у периоду први дан, други дан, трећи дан и пети дан) и непоновљени фактор – две групе са и без компликација. Поређење вредности у поновљеним мерењима и кораци у двофакторској анализи варијансе за поновљена мерења вршени су према датој шеми приказаној на шеми 3.1.

Уколико се у анализи за поновљења мерења покаже да постоји статистички значајна интеракција у том случају поново је рађена *ANOVA* за поновљена мерења где је испитиван прост ефекат. Уколико је анализа показала да нема статистички значајне интеракције интерпретиран је главни ефекат фактора. У анализи поновљених мерења тумачени су следећи ефекти: укупан ефекат времена, укупан ефекат група и ефекат интеракције време и група. Укупан ефекат времена указује на постојање статистички значајне разлике у вредностима зависне променљиве током времена. Укупан ефекат група указује да ли у просеку постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима зависне променљиве између група. Ефекат интеракције време и група указује да ли се током времена зависна променљива статистички значајно мењала између група. За процену сферичности података коришћен је *Mauchly*-јев тест. Уколико није задовољена сферичност података у *ANOVA* за поновљена мерења коришћена је *Greenhouse-Geisser* или *Huunh-Feldt* корекција. И то по следећем правилу: уколико је  $\epsilon < 0,75$  примењује се *Greenhouse-Geisser* корекција, у супротном примењује се *Huunh-Feldt* корекција. Хипо-

теза је тестирана са прагом значајности  $p < 0,05$ . Анализа података вршена је у програмском пакету SPSS 16.0.



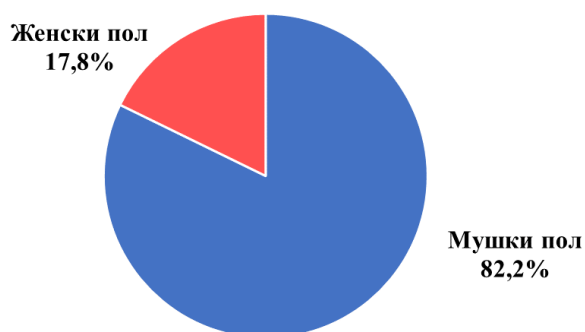
Шема 3.1. Кораци у двофакторској анализи варијансе за поновљена мерења

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Резултати за испитивану популацију према полу

У истраживање је укључено 90 испитаника (74 мушког и 16 женског пола). Просечна старост испитаника је  $61,97 \pm 13,87$  (*min.* 25 година, *max.* 92 године). Испитивана популација се састоји од две једнаке групе по 45 пацијената са или без компликација (Графикон 4.1).

Дистрибуција испитиване популације према полу дата је на графикону 4.1.

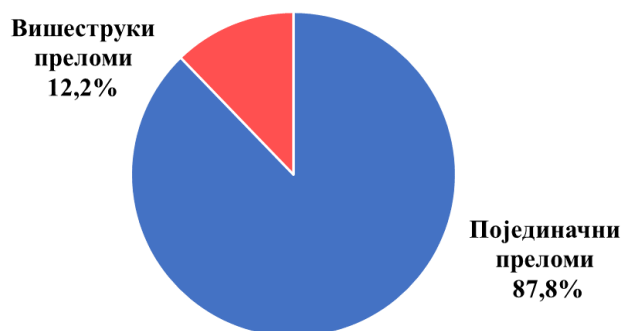


Графикон 4.1. Дистрибуција испитиване популације према полу

### 4.2. Испитивана популација према броју поломљених ребара

Појединачни преломи су се јавили код 79 пацијената (87,8%), а вишеструки преломи су присутни код 11 пацијената (12,2%) (Графикон 4.2).

Дистрибуција према броју поломљених ребара у испитиваној популацији дата је на графикону 4.2.



Графикон 4.2. Дистрибуција према броју поломљених ребара у испитиваној популацији

Дистрибуција прелома ребара у испитиваној популацији дата је у табели 4.1.

**Табела 4.1. Дистрибуција прелома ребара у испитиваној популацији**

Број ребара	Број пацијената	%
1	13	14,5
2	11	12,2
3	13	14,5
4	10	11,1
5	10	11,1
6	10	11,1
7	8	8,9
8	1	1,1
10	2	2,2
11	1	1,1
<b>Обострани преломи</b>	<b>11</b>	<b>12,2</b>
<b>Укупно</b>	<b>90</b>	<b>100,0</b>

На основу података у табели 4.1 види се да су преломи првих шест ребара готово уједначено присутни са више од 10% учесталости.

### 4.3. Испитивана популација према врсти прелома ребара

Врста прелома ребара у испитиваној популацији приказана је на графикону 4.3.



**Графикон 4.3. Врста прелома ребара у испитиваној популацији**



На графикону 4.3 види се да су појединачни преломи присутни код 26,7% пацијената, вишеструки преломи код 61,1 % пацијената и обострани преломи код 12,2 % пацијената.

#### **4.4. Присуство плеуропулмоналних компликација у испитиваној популацији**

Присуство плеуропулмоналних компликација у испитиваној популацији приказано је у табели 4.2.

**Табела 4.2. Присуство плеуропулмоналних компликација у испитиваној популацији**

<b>Карактеристика</b>	<b>Број</b>	<b>%</b>
<b>Пнеумоторакс</b>	39	43,3
<b>Хематоторакс</b>	14	15,6
<b>Плеурални излив</b>	3	3,3
<b>Контузија плућа</b>	6	6,7
<b>Субкутани емфизем</b>	10	11,1

На основу података у табели 4.2 види се да је пнеумоторакс присутан код 39 (43,3%), хематоторакс код 14 (15,6%), плеурални излив код 3 (3,3%), контузија плућа код 6 (6,7%), а субкутани емфизем је присутан код 10 (11,1%) пацијената.

#### **4.5. Основне карактеристике група испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација**

Основне карактеристике група испитаника у односу на присуство плеуро-пулмоналних компликација дате су у табели 4.3.

На основу података у табели 4.3 види се да се старост пацијената статистички не разликује значајно у односу на присуство компликација ( $p=0,535$ ). Структура испитаника према полу такође се статистички значајно не разликује у односу на присуство компликација ( $p=1,000$ ).

**Табела 4.3. Основне карактеристике група испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација**

Група	Компликације		Остали		р
Старост	62,91±14,32		61,05±13,51		0,535 <sup>1</sup>
Пол					
Мушки	37	82,2%	37	82,2%	1,000 <sup>2</sup>
Женски	8	17,8%	8	17,8%	

<sup>1</sup>t-test, <sup>2</sup>Chi-squared test.

Средња вредност старости испитаника са компликацијама била је 62,91 година, а без компликација 61,05 година. Од 45 испитаника са компликацијама 37 (82,2%) је мушког пола и 8 (17,8 %) женског пола. Од 45 испитаника без компликација 37 (82,2%) је мушког пола и 8 (17,8%) су женског пола.

#### **4.6. Број преломљених ребара код испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација**

Број преломљених ребара код испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација дат је у табели 4.4.

На основу података у табели 4.4 види се да је код пацијената са компликацијама највише било оних са преломом 2 и 3 ребра (по 8 испитаника), 7 ребара (7 испитаника), 6 ребара (6 испитаника), 4 ребра (6 испитаника), 5 ребара (4 испитаника), 6 ребара (3 испитаника), 10 ребара (2 испитаника), 8 и 11 ребара и обостраних прелома ребара (по један испитаник).

Код испитаника без компликација 9 испитаника било је са једним повређеним ребром, 7 са два повређена ребра, 6 са пет повређених ребара, 5 са три повређена ребра, 4 са четири повређена ребра, 3 са два повређена ребра, један са седам повређених ребара и 10 са обостраним преломом ребара.

**Табела 4.4. Број преломљених ребара код испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација**

Број преломљених ребара	Са		Без	
	компликацијама		компликација	
1	4	8,9%	9	20,0%
2	8	17,8%	3	6,7%
3	8	17,8%	5	11,1%
4	6	13,3%	4	8,9%
5	4	8,9%	6	13,3%
6	3	6,7%	7	15,6%
7	7	15,6%	1	2,2%
8	1	2,2%	0	0,0%
10	2	4,4%	0	0,0%
11	1	2,2%	0	0,0%
<b>Обострани преломи</b>	1	2,2%	10	22,2%

Обострани прелом ребара имало је 22,2% пацијената без плеуропулмоналних компликација и 2,2% пацијената са плеуропулмоналним компликацијама.

#### **4.7. Врсте прелома ребара у односу на испитиване плеуропулмоналне компликације**

Врста прелома ребара у односу на испитиване плеуропулмоналне компликације дата је у табели 4.5.

**Табела 4.5. Врста прелома ребара у односу на испитиване плеуропулмоналне компликације**

Број поломљених ребара	Са компликацијама		Без компликација		$p^1$
Појединачни преломи	12	26,7%	12	26,7%	0,007
Вишеструки преломи	32	71,1%	23	51,1%	
Обострани преломи	1	2,2%	10	22,2%	

<sup>1</sup>  $\chi^2$  test

На основу података у табели 4.5 види се да се врста прелома ребара статистички значајно разликује у односу на присуство плеуропулмоналних компликација ( $p=0,007$ ). Код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама најчешћи су вишеструки преломи ребара (71,7% vs 51,1%).

#### 4.8. Резултати испитивања биохемијских параметара на почетку периода праћења у односу на присуство плеуропулмоналних компликација

Биохемијски параметри на почетку периода праћења у односу на присуство плеуропулмоналних компликација дати су у табели 4.6.

Табела 4.6. Биохемијски параметри на почетку периода праћења у односу на присуство плеуропулмоналних компликација

Биохемијски параметри	Са компликацијама	Без компликација	$p^1$
ОНЛ	7,35±4,98	5,94±3,96	0,171
Леукоцити	11,25±4,19	10,19±3,62	0,298
Гликемија	7,18±2,29	9,44±11,05	0,812
Фибриноген	5,45±1,81	5,05±1,28	0,451
Д-димер	1824,24±1882,86	1917,93±2925,19	0,240
ЦРП	33,50±37,63	24,45±31,46	0,188
<i>PCT</i>	0,23±0,39	0,24±0,37	0,616
Мокраћна киселина	292,69±111,35	279,45±100,99	0,704
ИЛ-6	53,12±35,89	49,49±83,50	0,181
<i>S-100B</i>	0,115±0,101	0,132±0,087	0,503
<i>sHSP70</i>	0,162±0,18	0,556±1,067	0,078

<sup>1</sup>*Mann-Whitney test*

На основу података у табели 4.6. види се да на првом мерењу не постоји статистички значајна разлика у испитиваним клиничким параметрима - ОНЛ, броја леукоцита, гликемије, фибриногена, Д-димера, ЦРП, *PCT*, мокраћне киселине, ИЛ-6, *S-100B* и *sHSP70* у односу на присуство плеуропулмоналних компликација ( $p>0,05$ ).

#### 4.9. Резултати испитивања биохемијских параметара код испитаника у односу на присуство плеуропулмоналних компликација

Вредности испитиваних биохемијских параметара код испитаника у периоду праћења у односу на присуство плеуропулмоналних компликација дате су у табели 4.7.

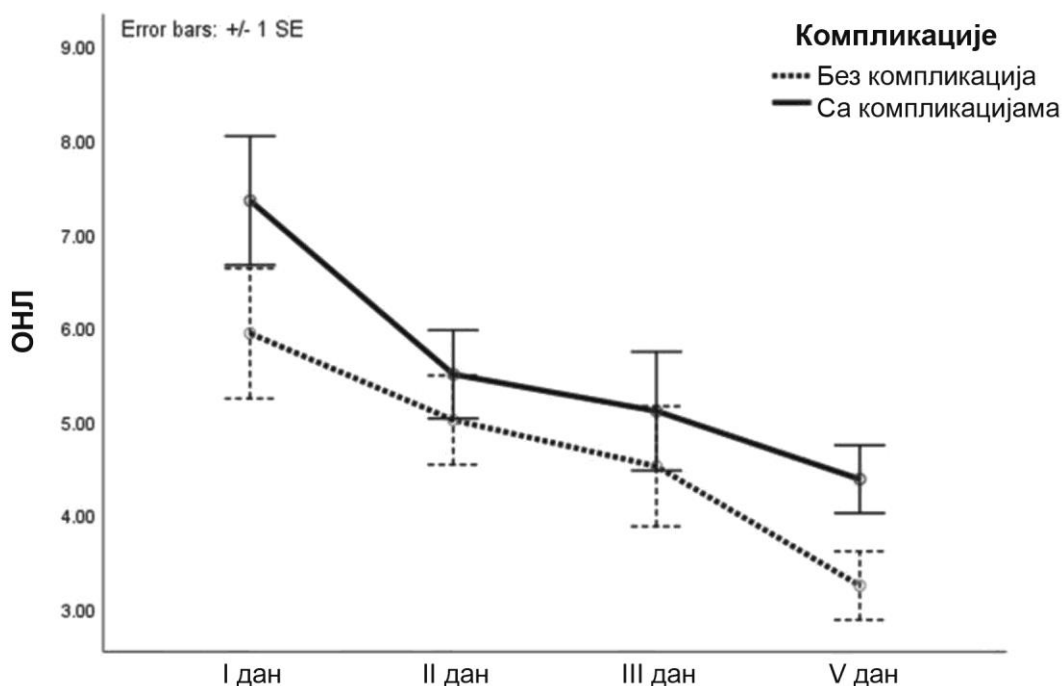
**Табела 4.7. Вредности испитиваних биохемијских параметара код испитаника у периоду праћења у односу на присуство плеуропулмоналних компликација**

	Група	I дан	II дан	III дан	V дан	p
<b>ОНЛ</b>	Без компликација	5,94±3,96	5,01±2,7	4,52±4,27	3,25±1,46	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	7,35±4,98	5,5±3,42	5,11±4,04	4,38±3,01	0,617 <sup>2</sup> 0,124 <sup>3</sup>
<b>Број Le</b>	Без компликација	10,19±3,62	9,22±3,21	8,74±2,96	7,58±2,45	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	11,25±4,19	9,23±3,02	9,09±4	8,22±3,00	0,206 <sup>2</sup> 0,397 <sup>3</sup>
<b>Гликемија</b>	Без компликација	9,44±11,05	7,41±3,78	7,16±3,2	6,55±2,86	0,044 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	7,18±2,29	6,64±2,38	6,46±2,01	6,04±2,34	0,365 <sup>2</sup> 0,105 <sup>3</sup>
<b>Фибриноген</b>	Без компликација	5,08±1,28	5,47±1,35	5,92±1,47	6,00±1,40	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	5,45±1,81	6,26±1,65	6,86±1,69	6,5±1,69	0,253 <sup>2</sup> 0,017 <sup>3</sup>
<b>Д-димер</b>	Без компликација	1917,93±2925,19	1002,04±1253,41	655,38±570,5	678±574,07	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	1824,24±1882,86	869,58±1168,41	747,01±724,99	920,82±720,7	0,545 <sup>2</sup> 0,900 <sup>3</sup>
<b>ЦРП</b>	Без компликација	24,59±31,81	42,00±49,9	39,19±38,71	31,39±42,76	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	33,5±37,63	57,8±44,8	59,16±42,69	39,99±39,2	0,466 <sup>2</sup> 0,058 <sup>3</sup>
<b>PCT</b>	Без компликација	0,24±0,37	0,24±0,39	0,17±0,28	0,16±0,33	0,007 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	0,23±0,39	0,25±0,42	0,19±0,28	0,16±0,27	0,873 <sup>2</sup> 0,929 <sup>3</sup>
<b>Мокраћна киселина</b>	Без компликација	279,45±100,99	269,26±86,02	232,66±85,68	246,6±101,81	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	293,96±112,31	292,18±126,61	249,04±104,95	240,59±107,41	0,244 <sup>2</sup> 0,552 <sup>3</sup>
<b>ИЛ-6</b>	Без компликација	49,49±83,5	12,63±7,83	13,78±10,14	13,16±10,87	0,025 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	53,13±35,9	29,57±22,52	21,39±14,38	15,48±9,73	0,687 <sup>2</sup> 0,379 <sup>3</sup>
<b>S-100B</b>	Без компликација	0.132±0.088	0.073±0.089	0.067±0.074	0.08±0.086	<0,001 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	0.115±0.101	0.057±0.044	0.058±0.031	0.057±0.03	0,840 <sup>2</sup> 0,583 <sup>3</sup>
<b>sHSP70</b>	Без компликација	0.556±1.068	0.489±0.954	0.61±1.358	0.578±1.22	0,362 <sup>1</sup>
	Са компликацијама	0.162±0.019	0.161±0.028	0.158±0.031	0.2±0.109	0,441 <sup>2</sup> 0,300 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>ефекат времена, <sup>2</sup>интеракција, <sup>3</sup>ефекат група

#### 4.9.1. Вредности ОНЛ у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности ОНЛ у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.4.

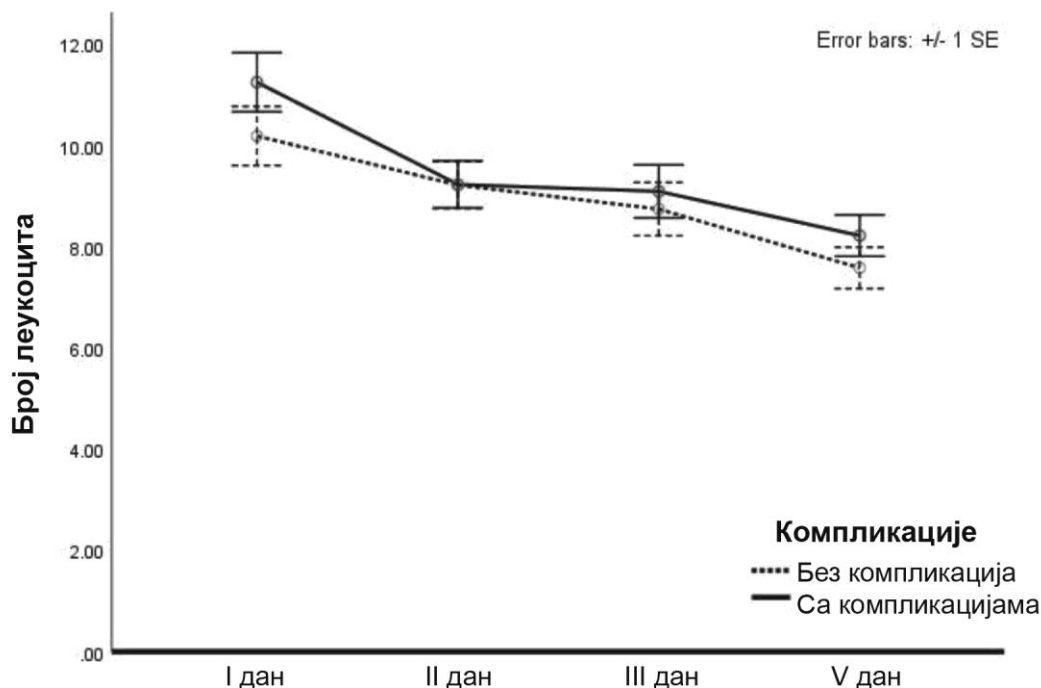


**Графикон 4.4. Вредности ОНЛ у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредност ОНЛ статистички се значајно мења током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ). Не постоји статистички значајна разлика у вредностима у односу на испитиване групе ( $p = 0,124$ ) и не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,617$ ). Однос неутрофила и лимфоцита се статистички значајно смањује другог дана ( $p = 0,005$ ), трећег дана ( $p = 0,011$ ) и петог дана ( $p < 0,001$ ) у односу на први дан. Вредности ОНЛ другог дана су статистички значајно веће у односу на вредности петог дана ( $p < 0,001$ ).

#### 4.9.2. Вредности леукоцита у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Број леукоцита у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дат је на графикону 4.5.

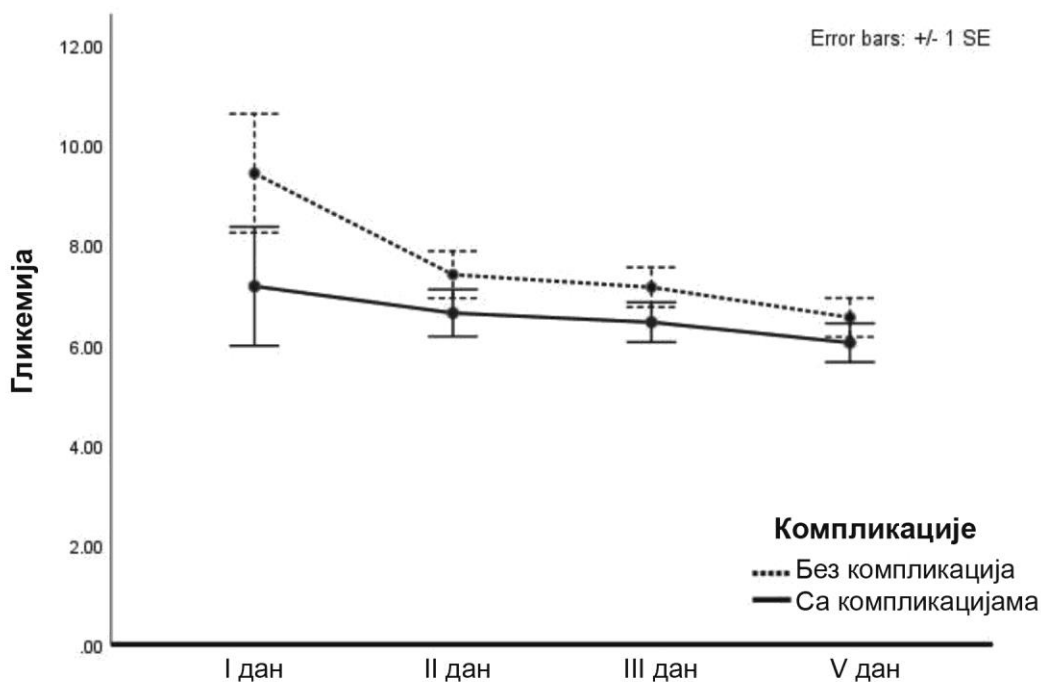


**Графикон 4.5. Број леукоцита у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Број леукоцита се статистички значајно мења током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ). Не постоји статистички значајна разлика у вредностима у односу на испитиване групе ( $p = 0,397$ ) и не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,206$ ). Број леукоцита константно се статистички значајно смањује у односу на први дан (*vs* други, трећи и пети дан,  $p < 0,001$  за све). Број леукоцита петог дана је статистички значајно мањи у односу на други ( $p < 0,001$ ) и трећи дан ( $p < 0,001$ ).

### 4.9.3. Вредности гликемије у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности гликемије у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.6.



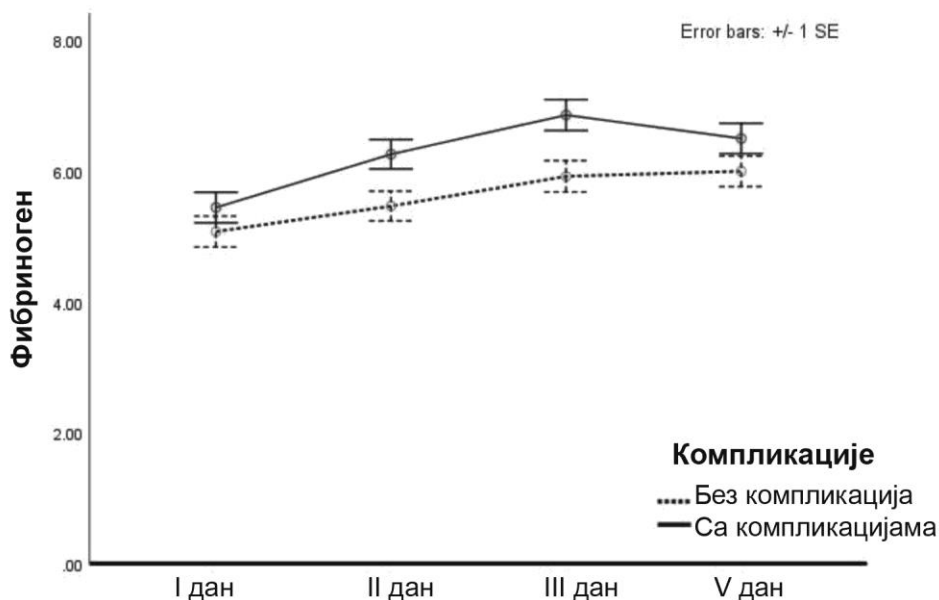
**Графикон 4.6. Вредности гликемије у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности гликемије статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p=0,044$ ). Не постоји статистички значајна разлика у вредностима у односу на испитиване групе ( $p=0,105$ ) и не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p=0,365$ ). Вредности гликемије другог дана се статистички значајно разликују у односу на пети дан ( $p=0,012$ ).



#### 4.9.4. Вредности фибриногена у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности фибриногена у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.7.

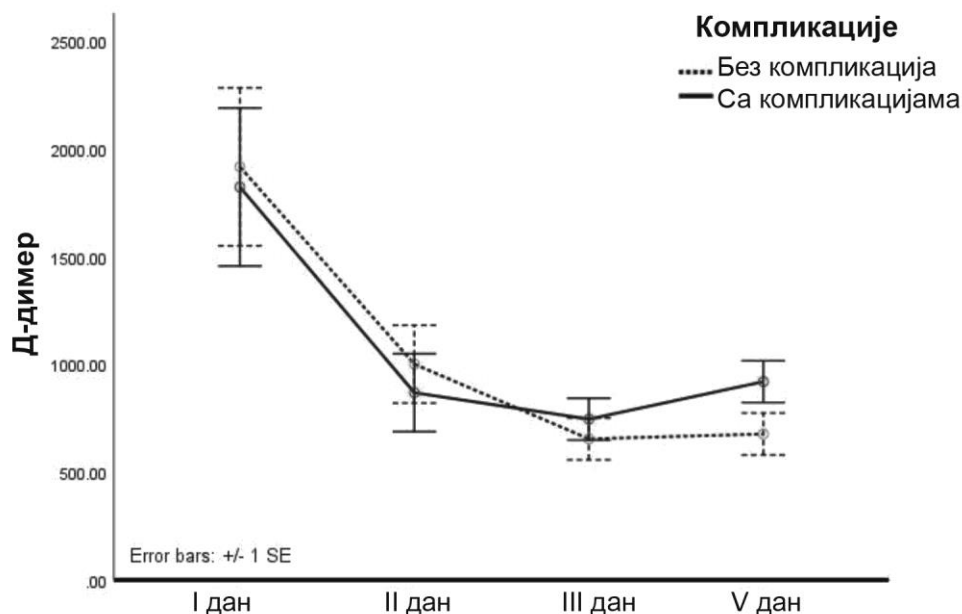


**Графикон 4.7. Вредности фибриногена у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности фибриногена статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ) и између група ( $p = 0,017$ ). Не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,253$ ). Вредности фибриногена се статистички значајно разликују другог и трећег дана ( $p = 0,013$  и  $p = 0,007$ ). Вредности фибриногена статистички се значајно константно повећавају у односу на први дан (за све дане  $p < 0,001$ ). Вредности фибриногена другог дана статистички су значајно мање у односу на трећи дан ( $p < 0,001$ ).

#### 4.9.5. Вредности Д-димера у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности Д-димера у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.8.

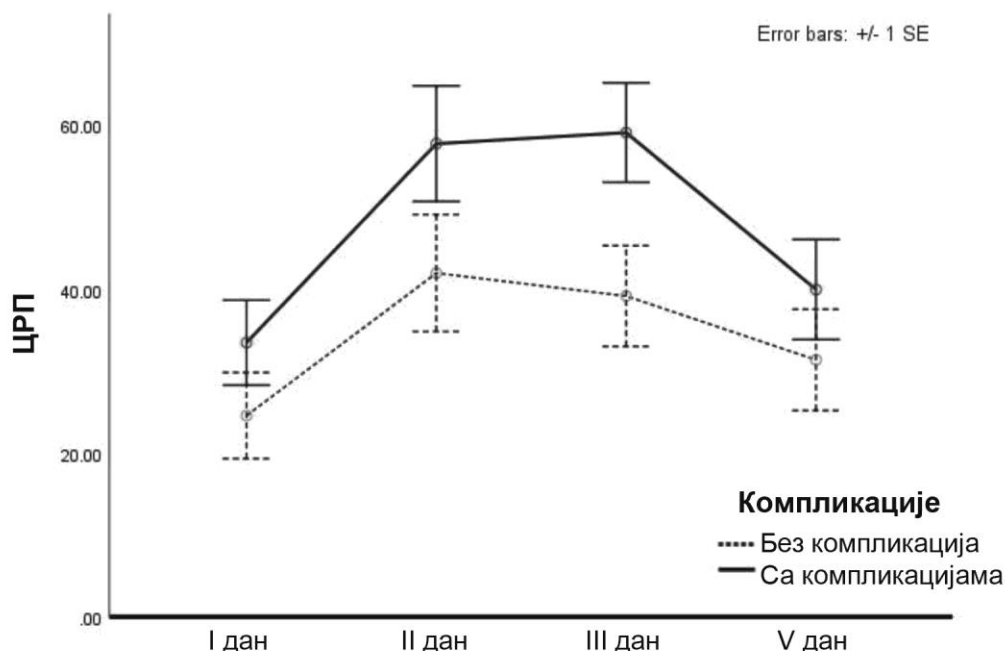


**Графикон 4.8. Вредности Д-димера у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности Д-димера статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ). Не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,545$ ) и не постоји статистички значајна разлика између група ( $p = 0,900$ ). Вредности Д-димера се статистички значајно константно смањују у односу на први дан (за све дане  $p < 0,001$ ).

#### 4.9.6. Вредности ЦРП у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности ЦРП у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.9.

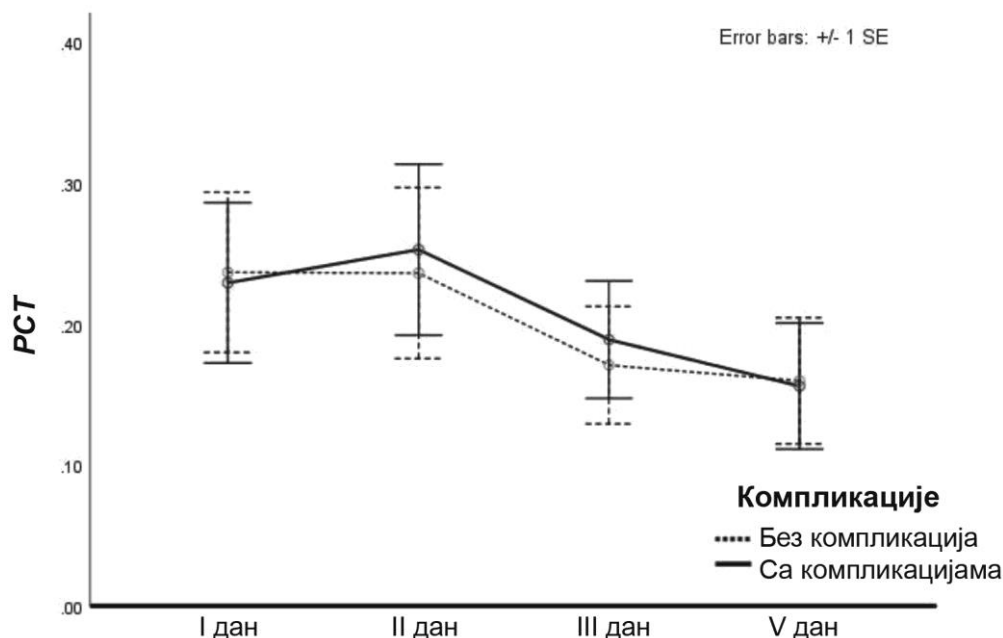


**Графикон 4.9. Вредности ЦРП у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности ЦРП статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ). Не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,466$ ) и не постоји статистички значајна разлика између група ( $p = 0,058$ ). Вредности ЦРП се статистички значајно повећавају другог ( $p < 0,001$ ) и трећег ( $p < 0,001$ ) у односу на први дан. Вредности ЦРП другог ( $p = 0,046$ ) и трећег дана ( $p = 0,006$ ) статистички су значајно веће у односу на пети дан.

#### 4.9.7. Вредности *PCT* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности *PCT* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.10.

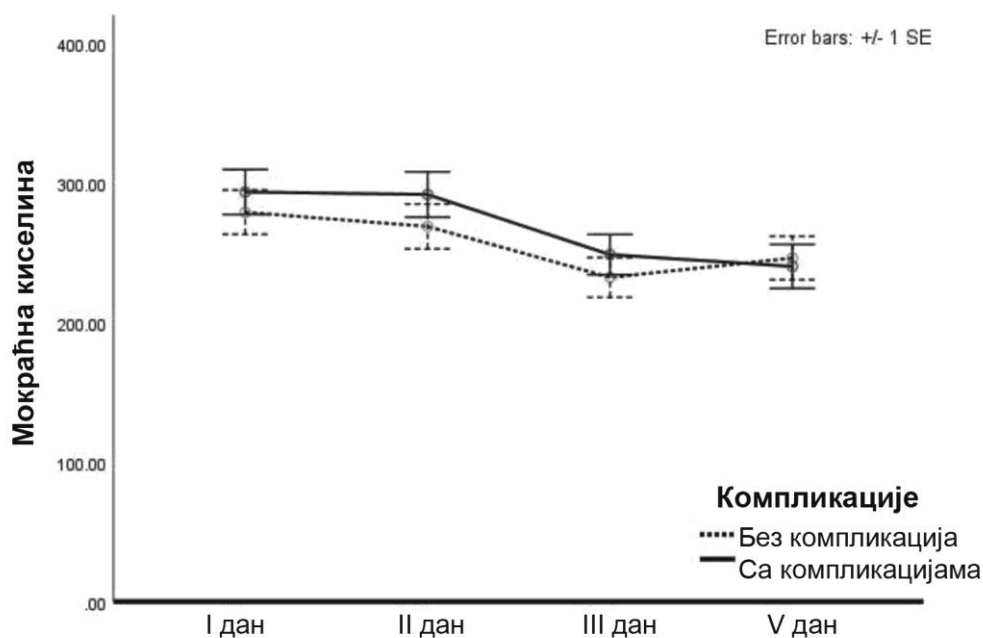


**Графикон 4.10. Вредности *PCT* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности *PCT* статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p=0,007$ ). Не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p=0,873$ ) и не постоји статистички значајна разлика између група ( $p=0,929$ ). Вредности *PCT* статистички се значајно смањују другог у односу на трећи ( $p=0,003$ ) и пети дан ( $p=0,043$ ).

#### 4.9.8. Вредности мокраћне киселине у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности мокраћне киселине у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.11.

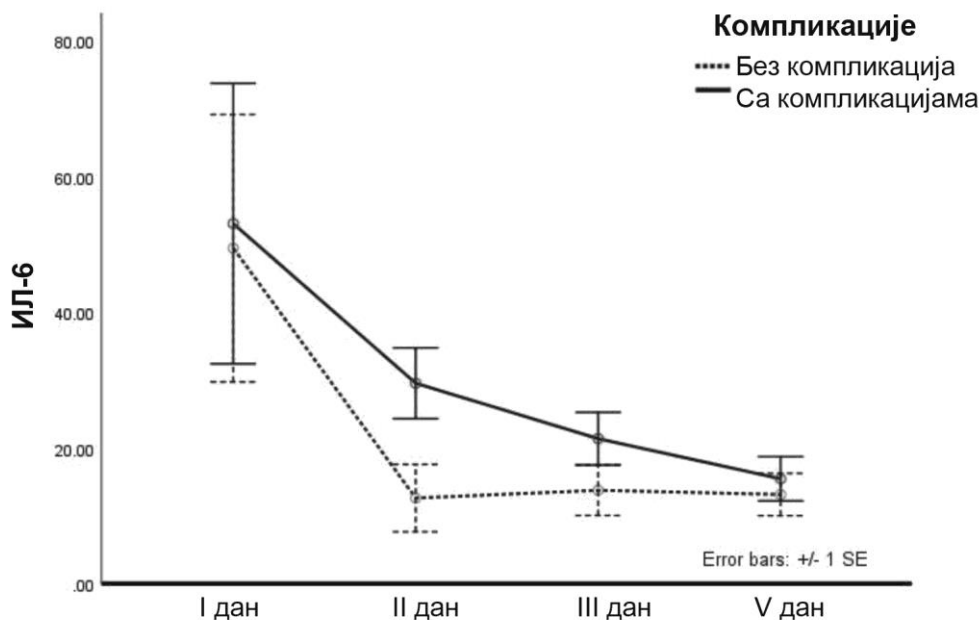


**Графикон 4.11. Вредности мокраћне киселине у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности мокраћне киселине статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ). Не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,244$ ) и не постоји статистички значајна разлика између група ( $p = 0,552$ ). Вредности мокраћне киселине се статистички значајно смањују трећег ( $p < 0,001$ ) и петог ( $p < 0,001$ ) у односу на први дан. Вредности мокраћне киселине статистички се значајно смањују трећег ( $p < 0,001$ ) и петог ( $p < 0,001$ ) у односу на други дан.

#### 4.9.9. Вредности ИЛ-6 у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности ИЛ-6 у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.12.

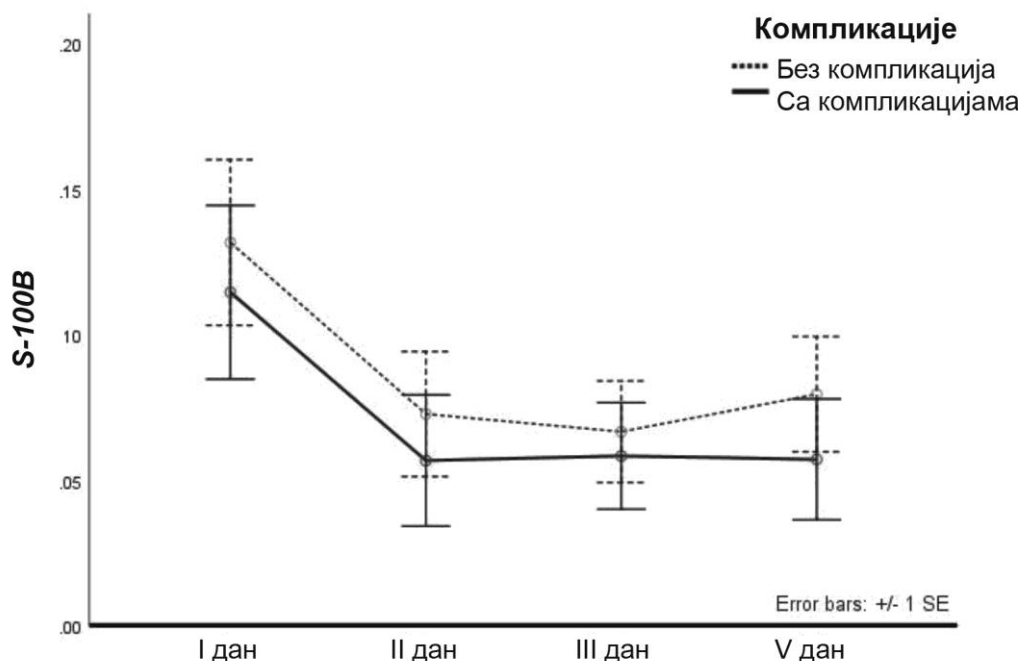


**Графикон 4.12. Вредности ИЛ-6 у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности ИЛ-6 статистички се значајно мењају током периода праћења испитаника ( $p=0,025$ ). Вредности ИЛ-6 првог дана су статистички значајно веће у односу на вредности петог дана ( $p<0,001$ ). Не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p=0,687$ ) и не постоји статистички значајна разлика између група ( $p=0,379$ ).

#### 4.9.10. Вредности протеина *S-100B* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности протеина *S-100B* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.13.



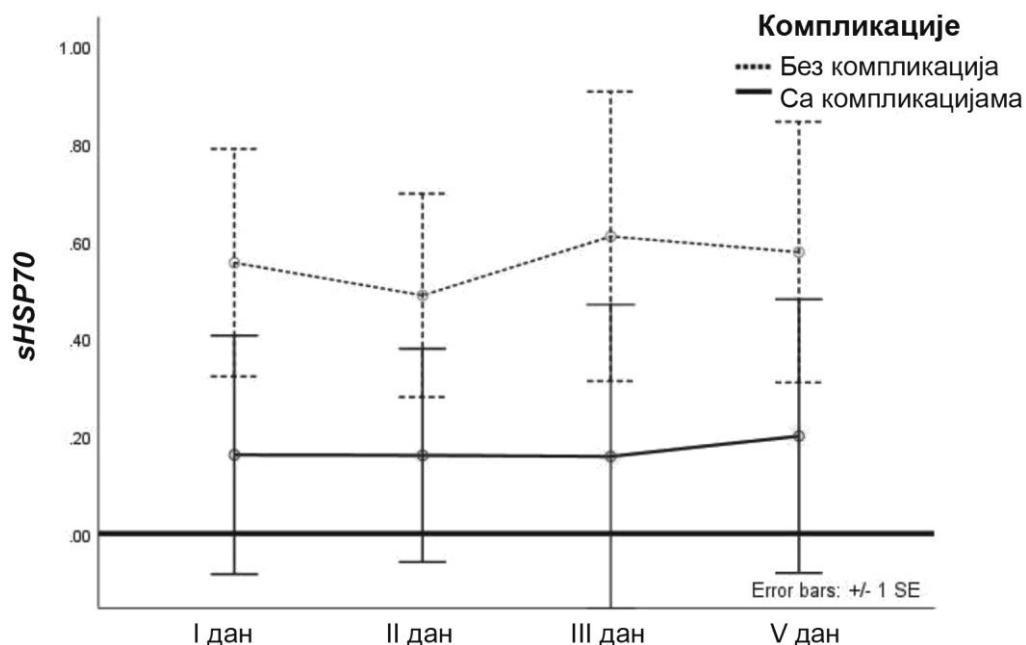
**Графикон 4.13. Вредности протеина *S-100B* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности протеина *S-100B* статистички се значајно разликују током периода праћења испитаника ( $p < 0,001$ ), не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p = 0,840$ ) и не постоји статистички значајна разлика у односу на присуство компликација ( $p = 0,583$ ). Вредности *S-100B* статистички значајно падају током периода праћења у односу на почетну вредност (*vs* други дан  $p = 0,004$ , *vs* трећи дан  $p = 0,003$ , *vs* пети дан  $p = 0,016$ ).

#### 4.9.11. Вредности *sHSP70* у периоду праћења испитаника

##### у односу на плеуропулмоналне компликације

Вредности *sHSP70* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације дате су на графикону 4.14.



**Графикон 4.14. Вредности *sHSP70* у периоду праћења испитаника у односу на плеуропулмоналне компликације**

Вредности *sHSP70* статистички се значајно не разликују током периода праћења испитаника ( $p=0,362$ ), не постоји статистички значајна интеракција време\*група ( $p=0,441$ ) и не постоји статистички значајна разлика у односу на групе, односно присуство компликација ( $p=0,300$ ).



#### 4.10. Нивои биомаркера инфламције ИЛ-6, фибриногена и ЦРП у зависности од времена након повређивања код групе испитника са и без плеуропулмоналних компликација.

Нивои биомаркера инфламције ИЛ-6, фибриногена и ЦРП у зависности од времена након повређивања код групе испитника са и без плеуропулмоналних компликација дати су у табели 4.8.

**Табела 4.8. Нивои биомаркера инфламције ИЛ-6, фибриногена и ЦРП у зависности од времена након повређивања код групе испитника са и без плеуропулмоналних компликација**

	ИЛ-6	Фибриноген	ЦРП
<b>I дан</b>			
Компликације	53,13±35,90	0,11±0,10	7,36±4,87
Остали	49,49±83,50	0,13±0,09	5,95±3,91
<b>р-вредност<sup>1</sup></b>	0,181	0,503	0,171
<b>II дан</b>			
Компликације	29,57±22,52	6,26±1,65	57,8±44,8
Остали	12,63±7,83	5,46±1,33	41,37±49,51
<b>р-вредност<sup>1</sup></b>	0,029	0,017	0,025
<b>III дан</b>			
Компликације	21,39±14,38	6,86±1,69	59,16±42,69
Остали	13,78±10,14	5,95±1,47	39,19±38,71
<b>р-вредност<sup>1</sup></b>	0,105	0,008	0,008
<b>V дан</b>			
Компликације	15,48±9,73	6,5±1,69	39,99±39,2
Остали	13,16±10,87	6,00±1,4	31,01±42,35
<b>р-вредност<sup>1</sup></b>	0,439	0,065	0,094

<sup>1</sup>Mann-Whitney test; подаци су приказани као *mean±SD*

На основу података у табели 4.8 види се да су вредности ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана по повређивању статистички значајно веће код пацијената са компликацијама ( $p=0,029$ ,  $p=0,017$  и  $p=0,025$ , следствено). Трећег дана по повређивању вредности фибриногена и ЦРП статистички су значајно веће код пацијената са компликацијама ( $p=0,008$ ,  $p=0,008$ ).

#### 4.11. Дискриминативна способност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана по повређивању у процени настанка плеуропулмоналних компликација

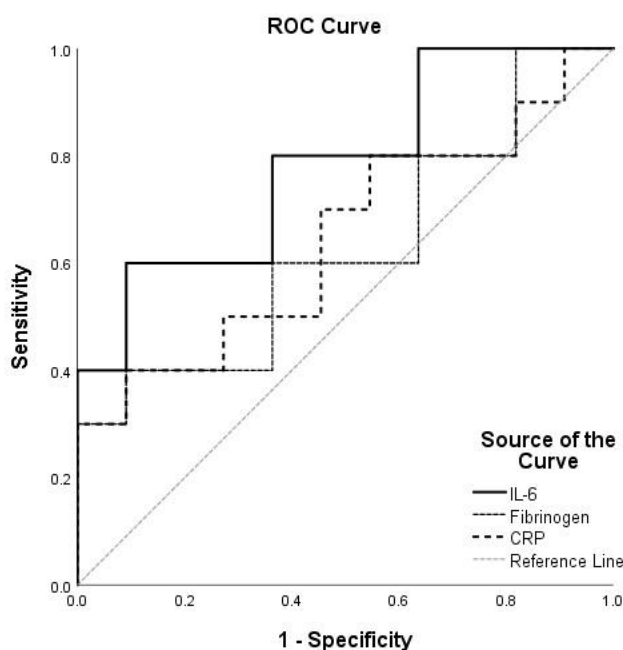
Површина испод *ROC* криве, „*cut-off*“ вредност, сензитивност и специфичност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана по повређивању код групе испитаника са плеуропулмоналним компликацијама дата је у табели 4.9.

Табела 4.9. Површина испод *ROC* криве, „*cut-off*“ вредност, сензитивност и специфичност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана код испитаника са ППК

	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	„ <i>Cut off</i> “ вредност	Сензитивност	Специфичност
<b>ИЛ-6</b>	0,782	0,582–0,982	21,33	60%	90,9%
<b>Фибриноген</b>	0,627	0,379–0,875	5,68	60%	63,6%
<b>ЦРП</b>	0,645	0,401–0,890	17,90	70%	54,5%

*AUC* – површина испод *ROC* криве, 95% *CI* – 95% интервал поверења

*ROC* крива ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана код групе испитаника са присутним плеуропулмоналним компликацијама дата је на графикону 4.15.



Графикон 4.15. *ROC* крива ИЛ-6, фибриногена и ЦРП другог дана код групе испитаника са присутним плеуропулмоналним компликацијама

На основу података у табели 4.9 и на графикону 4.15 види се да ИЛ-6 другог дана има добру дискриминативну способност у процени ППК након прелома ребара у ТТГК (AUC 0,782,  $p=0,029$ ). „Cut-off“ вредност ИЛ-6 је процењена на 21,33 pg/mL.

#### 4.12. Повезаност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП мерених током периода праћења код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама

Повезаност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП мерених током периода праћења код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама дата је у табели 4.10.

Табела 4.10. Повезаност ИЛ-6, фибриногена и ЦРП мерених током периода праћења код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама

I дан			
		ЦРП	ИЛ-6
Фибриноген	$r$	<b>0,527**</b>	-0,285
	$p$	<b>&lt;0,001</b>	0,425
ЦРП	$r$	1	0,139
	$p$		0,701
II дан			
		ЦРП	ИЛ-6
Фибриноген	$r$	<b>0,442**</b>	-0,139
	$p$	<b>&lt;0,001</b>	0,701
ЦРП	$r$	1	0,018
	$p$		0,960
III дан			
		ЦРП	ИЛ-6
Фибриноген	$r$	<b>0,525**</b>	0,273
	$p$	<b>&lt;0,001</b>	0,446
ЦРП	$r$	1	0,382
	$p$		0,276
V дан			
		ЦРП	ИЛ-6
Фибриноген	$r$	0,249	-0,200
	$p$	0,099	0,580
ЦРП	$r$	1	0,139
	$p$		0,701

$r$ - коефицијент корелације, \*\*  $p<0,01$ .

На основу података у табели 4.10 види се да постоји статистички значајна позитивна корелација између ЦРП и фибриногена код пацијената са ППК првог ( $p=0,527$ ,  $p<0,001$ ), другог ( $p=0,442$ ,  $p<0,001$ ) и трећег дана по повређивању ( $p=0,525$ ,  $p<0,001$ ).

#### 4.13. Фактори ризика за настанак плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша

Фактори ризика за настанак плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша дати су у табели 4.11.

Табела 4.11. Фактори ризика за настанак плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша

	<i>B</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>		<i>p</i>
Вишеструки преломи	-1,820	0,162	0,003	7,886	0,359
<i>PCT</i>	-1,364	0,256	0,001	96,861	0,652
Пол	3,617	37,233	0,172	8051,34	0,187
Д-димер	0,000	1,000	0,998	1,001	0,735
Старост	-0,062	0,940	0,836	1,057	0,304
ИЛ-6	0,126	1,135	0,996	1,293	0,057
Константа	-1,793	0,166			0,651

*OR* – унакрсни однос, *95% CI* – 95% интервал поверења, *Hosmer-Lemeshow* тест  $p=0,866$ . Подаци су добијени помоћу мултиваријантне логистичке регресионе анализе

У мултиваријантном моделу, који укључује: вишеструке преломе ребара, *PCT* другог дана, пол, Д-димер другог дана, старост и ИЛ-6 другог дана, показало се да нема статистички значајних фактора ризика за настанак компликација.

## 5. ДИСКУСИЈА

Ово је прво проспективно истраживање у којем се статистички повезује и разоткрива повезаност ППК након прелома ребара у ТТГК и ОНЛ, броја леукоцита, серумских нивоа гликемије, фибриногена, Д-димера, ЦРП, *PCT*, мокраћне киселине, ИЛ-6, протеина *S-100B* и *sHSP70*.

Наше истраживање прати правац размишљања да је препознавање који ће од пацијената са преломом ребара у ТТГК развити ППК битно за спречавање појаве истих и за њихово брже и адекватније лечење.

Наша клиничка запажања су да појава ППК након прелома ребара у ТТГК не зависи од тежине повреде грудног коша. Тако је могуће да серијски прелом ребара зацели без компликација, а прелом једног ребра буде праћен појавом фаталног пнеумоторакса или хематоторакса. Наведена запажања су у сагласности са запажањима других аутора (*Liman et al. 2003*).

Серумске вредности ИЛ-6 другог дана и фибриногена и ЦРП другог и трећег дана по повређивању у склопу ТТГК су статистички значајно веће код пацијента са ППК. Ово указује да се, као често коришћени клинички маркери инфламације фибриноген, ЦРП и ИЛ-6 могу искористити у предвиђању настанка ПК након прелома ребара у ТТГК, њиховом благовременом санирању и да у значајној мери могу заменити клиничку опсервацију код ових пацијента.

### 5.1. Однос неутрофила и лимфоцита

Код наших испитаника не постоји статистички значајна разлика у односу на испитиване групе. Вредности ОНЛ се статистички значајно смањују у обе групе од првог до петог дана. Вредности ОНЛ другог дана су статистички значајно веће у односу на вредности петог дана.

Резултати нашег истраживања нису у сагласности са налазом *Fouladseresht* и сарадника да је повишен ОНЛ повезан за лошим исходом нарочито у проинфламаторним стањима као што су хируршке повреде и велика крварења (*Fouladseresht et al., 2021*). Ово је највероватније зато што наши пацијенти са ППК нису имали велика крварења нити велику деструкцију ткива.

Тврђу да је пораст ОНЈ у првих 24 h повезан са лошом прогнозом код трауматизованих пацијената (*Xu et al., 2022*), нисмо доказали у нашој студији. Код обе групе наших испитаника присутан је пораст ОНЈ у првих 24 h, али је клинички ток био повољан. Наглашавамо да није било статистички значајне разлике у нивоу ОНЈ између групе наших испитаника са компликацијама у односу на групу без компликација.

*Dilektasli* са сарадницима (*Dilektasli et al., 2016*) је доказао да је ОНЈ  $\geq 7,92$  петог дана по повређивању прогностички фактор високе смртности у хоспиталним условима. У нашем истраживању није било смртних случајева, а ОНЈ петог дана по повређивању је био знатно испод 7,92 и износио је  $3,25 \pm 1,46$  у групи без ППК и  $4,38 \pm 3,01$  у групи са ППК.

Наши налази су у складу са резултатима студије *Tezcan*-а да нема значајне повезаности између ОНЈ и примарног спонтаног пнеумоторакса као ППК (*Tezcan, 2019*). Код наших пацијената, такође, није доказана статистички значајна повезаности ОНЈ са настанком ППК након прелома ребара у ТТГК.

Резултат наше студије да ОНЈ не може бити предиктор настанка компликација у ТТГК са преломима ребара, је веома сличан са налазима *El-Menyar* и сарадника који су утврдили да у абдоминалној трауми ОНЈ, такође, није предиктор настанка компликација и смртности (*El-Menyar et al., 2022*).

На основу резултата нашег истраживања сматрамо да се ОНЈ не може користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

## 5.2. Број леукоцита

У нашем испитивању није уочена статистички значајна разлика у вредностима броја леукоцита код пацијената са ППК у односу на групу испитаника без ППК након прелома ребара у ТТГК. Број леукоцита се статистички значајно мењао током периода праћења у смислу константног смањења броја другог, трећег и петог дана у односу на први дан.

Опадање броја леукоцита и враћање на нормалне вредности је било присутно у првом реду због тога што се инфламација као последица трауме смиривала. Код наших испитаника није било додатног инфективног напада након трауме, што би погоршало опште стање пацијената са поновном појавом леукоцитозе.

Опадање броја леукоцита код наших испитаника са протоком времена је у складу са налазом *Jogia* и сарадника који су показали да је леукоцитоза након повређивања краткотрајна и пролазна (*Jogia et al., 2021*).

Врло слично резултатима истраживања *Paladino* и сарадника и *Hasjim* и сарадника (*Paladino et al., 2010; Hasjim et al., 2022*) који тврде да нема клинички доказаних „cut-off“ вредности које могу служити као предиктор исхода након повређивања, ни ми нисмо успели да докажемо постојање референтне „cut-off“ вредности за број леукоцита која би била корисна у предвиђању настанка ППК након ТТГК са преломом ребара.

*Maier* и сарадници су доказали да је системски имуни одговор на ТТГК мањег интензитета у односу на одговор након инфекције или аспирације страног тела/садржаја (*Maier et al., 2009*). Претходно наведено може бити објашњење зашто код наших испитаника није било бурније имуне реакције након ТТГК, нити постоји статистички значајна разлика у броју леукоцита између испитиваних група.

Наши резултати су у складу са тврдњом *Hasjim* и сарадника (*Hasjim et al., 2022*) да се због ниске сензитивности леукоцитозе у трауми број леукоцита не може користити за процену настанка компликација у трауми.

Резултати нашег истраживања су у складу и са резултатима *Santucci* и сарадника који тврде да се број леукоцита као изолован параметар не може користити у искључењу и прогнози компликација након повређивања у тупој трауми (*Santucci et al., 2008*).

На основу резултата нашег истраживања сматрамо да се број леукоцита не може користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

### 5.3. Стресом индукована хипергликемија

Налаз повишених нивоа глукозе код обе групе наших испитаника је у складу са тврдњом да се СИХ налази у трауми било које тежине и расте са тежином повређивања (*Kreutziger et al., 2009*).

Тврдње *Kreutziger* са сарадницима и *Winkelman* са сарадницима да је СИХ израженија код пацијената са тежом повредом и у шоку (*Kreutziger et al., 2015; Winkelman et al., 2019*), није потврђена у нашем истраживању пошто нема статистичке разлике између испитиваних група, нити су наши пацијенти били у стању шока.

*El-Menyar* са сарадницима тврди да је код пацијената са СИХ присутна тежа повреда, чешћа појава компликација, дужа хоспитализација и да је код њих већи морталитет у односу на нормогликемијске пацијенте (*El-Menyar et al., 2021*). Налази нашег

истраживања не подржавају ову тврдњу, пошто код наших испитаника нема статистички значајне разлике између пацијената са ППК и без ППК након прелома ребара у ТТГК.

Наш налаз да не постоји статистички значајна разлика вредности СИХ код пацијената без ППК и са ППК након ТТГК са преломом ребара указује да се вредности СИХ не могу користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

#### 5.4. Фибриноген

Нашим истраживањима смо дошли до сазнања да долази до статистички значајног повећања вредности фибриногена у крви у другом и трећем дану по повређивању код пацијената са ППК у односу на пацијенте без ППК у ТТГК са преломом ребара, а не и у каснијем периоду, што је у сагласности са резултатима у раду (*Yuasa et al., 2015*). Сматрамо да је у овом случају доминантна улога фибриногена као ДАМП молекула у поспешивању запаљењске реакције (с тим да учествује и у процесу коагулације у запаљењу). Сматрамо да се код наших испитаника са ППК активира имунолошки систем и процес запаљења у значајно већој мери у односу на испитанике без ППК. Показало се да је фибриноген као учесник инфламације значајан маркер развоја ППК након прелома ребара у ТТГК.

На основу резултата нашег истраживања да су серумске вредности фибриногена у крви у другом и трећем дану по повређивању статистички значајно веће код пацијената са ППК, сматрамо да се фибриноген може користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

#### 5.5. Д-димер

Ниво серумског Д-димера у обе групе наших испитаника је био изнад праговних вредности коју су одредили *Johna* и сарадници (*Johna et al., 2002*).

Налаз повишених вредности Д-димера у првом дану по повређивању код обе групе наших испитаника је у складу са ставом *Schreiber* и сарадника који тврде да се хиперкоагулабилно стање јавља у првих 24 h након повреде (*Schreiber et al., 2005*).

Код обе групе наших испитаника био је присутан тренд постепеног смањивања повишених вредности серумског Д-димера ка нормалним вредностма у прва три дана по повређивању, што је у сагласности са резултатима *Johna* и сарадника (*Johna et al., 2002*).



Нашим истраживањем нисмо успели да потврдимо тврдњу *Belohlavek* и сарадника (*Belohlavek et al., 2013*) да се повишен ниво Д-димера након прелома ребара у ТТГК јавља због појаве ПЕ (углавном код пацијената са коморбидитетима), пошто код обе групе наших испитаника није дошло до развоја ПЕ. Сматрамо да се ПЕ код наших пацијената није развила у првом реду због примене адекватне медикаментозне профилаксе и терапије ПЕ која је рутински уведена у лечење наших пацијената.

За разлику од *Sathe* и *Patwa* (*Sathe and Patwa, 2014*) који су доказали значајно повишење нивоа Д-димера код пацијената са непенетрантном траумом и код повреде мозга, у нашој студији нисмо доказали статистички значајну разлику у нивоу Д-димера код пацијената са ППК у односу на пацијенте без ППК након прелома ребара у ТТГК.

Налаз нашег истраживања да не постоји статистички значајна разлика вредности Д-димера у серуму код пацијентата без ППК и са ППК након ТТГК са преломом ребара указује да се вредности Д-димера у серуму не могу користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

## 5.6. Ц-реактивни протеин

Истраживање које смо спровели указује да су код пацијената са ППК и преломом ребара у ТТГК вредности ЦРП статистички значајно више другог и трећег дана по повређивању. Наведено је у сагласности са резултатима да су вредности ЦРП највише другог и трећег постопертаивног дана, након ортопедских и операција у абдоминалној хирургији због трауме (*Straatman et al., 2015, Kruidenier et al., 2018*).

Траума и хируршка интервенција (због оштећења ткива) изазивају снажан инфламаторни одговор. Наши пацијенти са ППК након прелома ребара у ТТГК су подвргнути хируршкој интервенцији – дренажи грудног коша, те сматрамо да је налаз повишених вредности ЦРП у сагласности са налазима да је разлика у пику нивоа ЦРП делом последица трауме, а делом последица хирушке процедуре након трауме (*Kruidenier et al., 2018*). Пошто се повишење нивоа ЦРП јавља и након хируршких процедура, а пацијентима са ППК се у огромном броју случајева изводи терапијска дренажа грудног коша, потребан је опрез у проглашавању ЦРП за „маркер настанка ППК у ТТГК“.

Поједини аутори сматрају да се низак ниво ЦРП може користити за искључење постојања компликација у ортопедској хирургији (*Kruidenier et al., 2018*).

Наши резултати показују да нормалне вредности ЦРП у значајној мери искључују постојање ППК у ТТГК. Независно од тога сматрамо да су потребна додатна истраживања како би се са још већом сигурношћу потврдило да се низак ниво ЦРП може користити за искључење ППК након прелома ребара у ТТГК.

На основу резултата нашег истраживања да су вредности ЦРП првог и другог дана по повређивању статистички значајно веће код пацијената са ППК у односу на пацијенте без ППК у ТТГК са преломом ребара, сматрамо да се ЦРП може користити као предиктор ППК у ТТГК са преломом ребара.

Потребна су додатна истраживања да би се низак ЦРП повезао са одсуством ППК у ТТГК.

## 5.7. Прокалцитонин

Тврдњу *Maier*-а и сарадника да је ниво *PCT* највиши другог дана након торакалне трауме (*Maier et al., 2009*) подржавају наши резултати према којима су почетне вредности *PCT* код обе групе наших испитаника високе првог и другог дана по повређивању. Врло сличне резултате имају и *Wojtaszek* са сарадницима који су код својих испитаника доказали нагли пораст нивоа *PCT* у првих 24 h и следствени нагли пад трећег дана по повређивању (*Wojtaszek et al., 2014*).

У својим истраживањима *AlRawahi* и сарадници су установили је да је *PCT* „сурогат биомаркер трауме“ (*AlRawahi et al., 2019*).

Поједини аутори су утврдили да је интензитет повређивања пресудан у настајању разлика између нивоа *PCT* код трауматизованих пацијената (*Maier et al., 2009*). Сматрамо да је изостанак статистички значајне разлике у динамици нивоа *PCT* међу групама наших пацијената највероватније последица чињенице да су обе групе пацијената биле изложене трауми грудног коша сличног интензитета.

Због адекватне емпиријске терапије код наших пацијената није било развоја инфективних компликација, те након иницијалног пораста нивоа *PCT* није било одржавања нити поновног пораста нивоа *PCT* (што се виђа у СИРС-у и сепси) (*Uzzan et al., 2006*).

У нашој студији није доказано постојање статистички значајне разлике у нивоу *PCT* код пацијената са ППК што додатно поткрепљује тврдње појединих аутора да се *PCT* не може користити у диференцијацији стања и процеса у плеуралном простору (*Meisner, 2014; Yu et al., 2013; Amal et al., 2013; Caviezel et al., 2017; He et al., 2017*).

Нашим истраживањем нисмо доказали статистички значајну разлику у вредностима *PCT* код пацијената са ППК у односу на оне без ППК у ТТГК са преломом ребара и сматрамо да се *PCT* не може користити као биомаркер ППК након ТТГК са преломом ребара.

## 5.8. Мокраћна киселина

Упркос тврдњи *Shi*-а (*Shi, 2010*) да је МК снажан активатор инфламације у нашем истраживању није било статистички значајног повећања вредности МК код испитаника са ППК након прелома ребара у ТТГК.

Резултат нашег истраживања указује да ППК највероватније нису праћене масивном некрозом ћелија из којих би се ослободила МК која би у сувишку покренула инфламацију. Наведено разматрање се слаже са тврдњом да МК као ДАМП молекул покреће инфламацију само након некрозе ћелије, а не и на присуство микробиолошких агенаса (*Shi, 2010*).

Иницијални пораст вредности мокраћне киселине у прва два дана у обе групе наших испитаника јавио се у првом реду као одговор на ТТГК, што се објашњава тврдњом да се МК ослобађа непосредно по оштећењу ћелија (*Martinson et al., 2006; Shi 2010*).

Статистички значајан пад вредности МК у обе групе наших испитаника трећег дана у односу на први дан и трећег и петог дана у односу на други дан, највероватније се јавља због брзог опоравка ћелија са смањењем запаљења након ТТГК и/или због трошења МК у оксидативном стресу који настаје након трауме (*Fabrini et al., 2014; Liu et al., 2018*).

За разлику од студија *Liu*-а са сарадницима и *He*-а са сарадницима (*Liu et al., 2018, He et al., 2021*) који су доказали да су вредности МК добар предиктор опоравка пацијената након повреда мозга или након операција на мозгу, ми у нашој студији нисмо нашли да вредности МК имају предиктиву значај за настанак ППК након ТТГК са преломом ребара.

Изостанак статистичке разлике у нивоу МК између група наших испитаника потенцијално указује да механизам настанка ППК у ТТГК није „на истом путу“ са механизмом активације инфламације и анти-оксидативног дејства МК.

Резултати нашег истраживања да не постоји статистички значајна разлика вредности МК у серуму код пацијентата без ППК и са ППК након ТТГК са преломом ребара указује да се МК не може користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

## 5.9. Интерлеукин-6

У спроведеном истраживању смо дошли до сазнања да су код пацијената са ППК након прелома ребара у ТТГК вредности ИЛ-6 статистички значајно веће другог дана по повређивању. Поред овога наша истраживања су показала да постоји корелација између повишених нивоа ИЛ-6 у раној фази трауме и тежине повреде, што је у сагласности са резултатима у раду (*Taniguchi et al., 2016*). Такође, наши резултати су у складу са ставом да ИЛ-6 коренспондира са тежином повреде, а не и са протеклим временом од повређивања, што је у сагласности са резултатима у раду (*Okeny et al., 2015*). Сви наши пацијенти који су били изложени виолентној ТТГК и код којих су се развиле ППК, имали су повишене вредности ИЛ-6, што је у сагласности са налазима у раду *Alper* и сарадника (*Alper et al., 2016*).

Пошто су пацијенти са присутним ППК у овом истраживању били подвргнути хируршкој дренажи грудног коша, значајан пораст ИЛ-6 у другом дану се делимично може објаснити налазом да је пораст ИЛ-6 присутан у првих 6 h након операције, што се може видети у раду *Karakaya* и сарадника (*Karakaya et al., 2013*)

Хипотеза да се ниво ИЛ-6 може користити у стратификовању пацијената за терапијску интервенцију је потврђена нашим налазом добре дискриминативне способности ИЛ-6 у процени настанка ППК другог дана по прелому ребара у ТТГК.

Наши резултати показују да су вредности ИЛ-6 повишене након повређивања и да се ИЛ-6 може користити као биомаркер у ТТГК, што је у сагласности са налазима у радовима (*Hegazy et al., 2019, Taniguchi et al., 2016*).

Резултати нашег истраживања да су серумске вредности ИЛ-6 другог дана по повређивању статистички значајно веће код пацијената са ППК указују да се ИЛ-6 може користити у предвиђању настанка ППК након ТТГК са преломом ребара.

## 5.10. Протеин S100B

У нашем истраживању смо се водили тврдњом *Müller*-а и сарадника да је статистички значајан пораст протеина S100B у серуму у већој мери присутан код прелома дугих костију и у торакалној трауми у односу на повреду мозга са интрацеребралним крварењем (*Müller et al., 2020*).

Дизајн студије *Kofias*-а са сарадницима је у свом сегменту узорковања и праћења нивоа вредности протеина S100B у серуму првих пет дана по повређивању сличан дизајну

наше студије (*Kofias et al., 2006*). Наш налаз пада нивоа протеина *S100B* у серуму другог дана по повређивању се уклапа у налаз *Kofias*-а и сарадника да се пад нивоа протеина *S100B* у серуму код екстракранијалних повреда виђа од првог до трећег дана по повређивању (*Kofias et al., 2006*).

Тврдња *Müller*-а са сарадницима да екстракранијалне повреде доводе до пораста нивоа протеина *S100B* у серуму (*Müller et al., 2020*) објашњава повишене вредности протеина *S100B* у серуму код обе групе наших испитаника.

Ипак, поред пораста нивоа протеина *S100B* у серуму у обе групе наших испитаника нисмо доказали статистички значајну разлику у нивоу серумског протеина *S100B* код пацијената без ППК и оних са ППК након прелома ребара у ТТГК.

У нашем истраживању обе групе испитаника су са преломима ребара и у обе групе испитаника су присутне повишене вредности протеина *S100B* у серуму. Овакав наш налаз се разликује од тврдње *Anderson*-а и сарадника да се повећање нивоа серумског протеина *S100B* јавља код пацијената са контузијом грудног коша без прелома ребара (*Anderson et al., 2001*). Пораст нивоа серумског протеина *S100B* у обе групе наших испитаника је највероватније присутан у склопу одговора адипоцита и хондроцита на трауму (контузија меких ткива грудног коша, контузија ребарних хрскавица и прелом ребара) што је у складу са ставовима појединих аутора (*Michetti et al, 1983; Kahn et al., 1991; Müller et al., 2020*).

Налази наше студије су у складу са тврдњом да „*cut-off*“ вредност протеина *S100B* код трауматизованих пацијената  $< 0,574 \mu\text{g/l}$  искључује појаву интрахоспиталног морталитета (*Müller et al., 2020*). Код наших испитаника није било смртног исхода и вредности протеина *S100B* су биле мање од наведене „*cut-off*“ вредности.

Налаз нашег истраживања да не постоји статистички значајна разлика вредности протеина *S100B* у серуму код пацијентата без ППК и са ППК након ТТГК са преломом ребара указује да се вредности протеина *S100B* у серуму не могу користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

### **5.11. *sHeat shock protein-70***

У нашем истраживању нисмо доказали постојање статистички значајне разлике у нивоу *sHSP70* код пацијената са ППК у односу на пацијенте без ППК након ТТГК са преломом ребара. Налаз повишених вредности *sHSP70* код обе групе наших испитаника са преломом ребара у ТТГК је у складу са тврдњом да су концентрације *sHSP70* више код

пацијената са изолованом повредом у поређењу са здравим пацијентима (*Haider et al., 2019*). Продужено вишедневно присуство повишених концентрација *sHSP70* код наших пацијената се може објаснити продуженим ослобађањем *sHSP70* из ћелија и успореним уклањањем *sHSP70* из циркулације код трауматизованих пацијената, што су у својој студији доказали *Brøchner* и *Toft* (*Brøchner and Toft, 2009*).

Степен пораста нивоа *sHSP70* је у директној корелацији са тежином повреде и појавом секундарне инфекције што подржава хипотезу да је *sHSP70* могући предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК (*Vourc'h et al., 2018*). Поједине студије су показале да је код тешко повређених пацијената, код којих је траума грудног коша била у склопу политрауме, висок ниво *sHSP70* удружен са појавом АРДС-а и високом смртношћу (*Haider et al., 2019*). Код наших испитаника повреде грудног коша су биле изоловане и врло вероватно не тако виолентне што је могући разлог зашто нисмо успели да докажемо повезаност између нивоа *sHSP70* и настанка ППК након ТТГК.

*Ren* са сарадницима (*Ren et al., 2016*) наводи да је *sHSP70* маркер тежине трауме и да може служити за предикцију секундарне инфекције. Код наших испитаника се због адекватне емпиријске терапије која је примењена нису развиле озбиљне инфективне компликације, те није ни било статистички значајног пораста нивоа *sHSP70* у групи испитаника са ППК у ТТГК са преломом ребара.

Наш налаз повишених вредности *sHSP70* након ТТГК се подудара са тврдњом да пролазна хипоксија и код здравих људи доводи до пораста концентрације *sHSP70* (*Lichtenauer et al., 2014*). Пролазна хипоксија након ТТГК са преломом ребара се јавља преваходно услед неадекватне механике дисања због бола, али се може јавити и због насталих ППК (у првом реду пнеумоторакса и плеуралних излива). Присуство бола објашњава повећање вредности *sHSP70* у обе групе наших испитаника.

За разлику од *Haider-a* са сарадницима (*Haider et al., 2019*) који су утврдили да повишене вредности *sHSP70* код трауматизованих пацијената могу бити биомаркер тежине повреде и предиктор смртности ми у нашој студији нисмо утврдили повезаност између повишених вредности *sHSP70* и настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

Наш налаз да не постоји статистички значајна разлика вредности *sHSP70* код пацијентата без ППК и са ППК након прелома ребара у ТТГК указује да се вредности *sHSP70* не могу користити као предиктор настанка ППК након прелома ребара у ТТГК.

Сматрамо да су потребна даља истраживања да би се у потпуности расветлила улога *sHSP70* у ТТГК са преломом ребара.

## 6. ЗАКЉУЧАК

На основу резултата нашег истраживања може се закључити:

- Да се **однос неутрофила и лимфоцита** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **број леукоцита** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **стресом индукована хипергликемија** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.
- Да се **фибриноген** може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да су код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама након прелома ребара у тупој трауми грудног коша вредности фибриногена највеће у другом и трећем дану по повређивању,
- Да се **Д-димер** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **Ц-реактивни протеин** може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да су код пацијената са плеуропулмоналним компликацијама након прелома ребара у тупој трауми грудног коша вредности Ц-реактивног протеина највеће у другом и трећем дану по повређивању,
- Да вредности Ц-реактивног протеина у границама нормале искључују постојање плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **прокалцитонин** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **мокраћна киселина** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **интерлеукин-6** може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,

- Да се интерлеукин-6 због добре дискриминативне способности у процени настанка плеуропулмоналних компликација другог дана по прелому ребара у тупој трауми грудног коша може користити у стратификовању пацијената за терапијску интревенцију,
- Да се **протеин S100B** у серуму не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша,
- Да се **sHeat shock protein 70** не може користити као биомаркер настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.
- Да **фибриноген, ИЛ-6 и Ц-реактивни протеин** имају позитивну предиктивну вредност за настанак плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.
- Да **истовремено праћење вредности фибриногена, интерлеукина-6 и Ц-реактивног протеина** може у значајној мери допринети предикцији настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.

Сматрамо да су потребна даља истраживања да би се у потпуности расветлила улога осталих биомаркера инфламације у предикцији настанка плеуропулмоналних компликација након прелома ребара у тупој трауми грудног коша.



## 7. ЛИТЕРАТУРА

- Altieri DC. Regulation of leukocyte-endothelium interaction by fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):781-6.
- Allison J, Hall L, MacIntyre I, Craig RK. The construction and partial characterization of plasmids containing complementary DNA sequences to human calcitonin precursor polyprotein. *Biochem J.* 1981 Dec 1;199(3):725-31. doi: 10.1042/bj1990725. PMID: 6896146; PMCID: PMC1163430.
- Alper B, Erdogan B, Erdogan MÖ, Bozan K, Can M. Associations of Trauma Severity with Mean Platelet Volume and Levels of Systemic Inflammatory Markers (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , and CRP). *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9894716. doi: 10.1155/2016/9894716. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27127347; PMCID: PMC4835648.
- AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, Ball CG, Dixon E, Xiao Z, Kirkpatrick AW. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care.* 2019 Dec 3;23(1):390. doi: 10.1186/s13054-019-2669-1. PMID: 31796098; PMCID: PMC6892215.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Nov;78(11):6858-62. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858. PMID: 6947260; PMCID: PMC349151.
- Anderson D. WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. World Health Organisation. [http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc\\_222](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc_222). (2001) Accessed 10 April 2017
- Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery.* 2001 Jun;48(6):1255-8; discussion 1258-60. doi: 10.1097/00006123-200106000-00012. PMID: 11383727.
- Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Nov 11;2018:2703518. doi: 10.1155/2018/2703518. PMID: 30534554; PMCID: PMC6252240.
- Arjun P, Najeeb AA, Ramachandran R. Lung contusion. *Lung India.* 2018;35: 263e264. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_81\_17

- Arshad H, Young M, Adurty R, et al. Acute pneumothorax. *Crit Care Nurs Q.* 2016;39:176e189. DOI: 10.1097/CNQ.000000000000110.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n. PMID: 8094770; PMCID: PMC7141580.
- Aufmkolk M, Fischer R, Voggenreiter G, Kleinschmidt C, Schmit-Neuerburg KP, Obertacke U. Local effect of lung contusion on lung surfactant composition in multiple trauma patients. *Critical Care Medicine*, 01 Aug 1999, 27(8):1441-1446. doi: 10.1097/00003246-199908000-00005.
- 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 Feb;5(2):79-90. doi: 10.1097/00024382-199602000-00001.
- Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood.* 1996 May 15;87(10):4261-75. PMID: 8639785.
- Bader A, Rahman U, Morris M, et al. Pulmonary contusions in the elderly after blunt trauma: incidence and outcomes. *J Surg Res.* 2018;230:110e116. doi: 10.1016/j.jss.2018.04.049.
- Bagaria V, Mathur P, Madan K, Kumari M, Sagar S, Gupta A, Soni KD, Bhattacharjee H, Kumar S. Predicting Outcomes After Blunt Chest Trauma-Utility of Thoracic Trauma Severity Score, Cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$ ), and Biomarkers (vWF and CC-16). *Indian J Surg.* 2020 Jun 7;83(Suppl 1):1-7. doi: 10.1007/s12262-020-02407-4. Epub ahead of print. PMID: 32837068; PMCID: PMC7275928.
- Bahloul M, Dlela M, Bouchaala K, Kallel H, Ben Hamida C, Chelly H, Bouaziz M. Post-traumatic pulmonary embolism: incidence, physiopathology, risk factors of early occurrence, and impact outcome. A narrative review. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 15;10(4):432-443. PMID: 33224594; PMCID: PMC7675152.
- Battle CE, Hutchings H, Evans PA. Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: a systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2012 Jan;43(1):8-17. doi: 10.1016/j.injury.2011.01.004.
- Batulan Z, Pulakazhi Venu VK, Li Y, Koumbadinga G, Alvarez-Olmedo DG, Shi C, O'Brien ER. Extracellular Release and Signaling by Heat Shock Protein 27: Role in Modifying Vascular Inflammation. *Front Immunol.* 2016 Jul 26;7:285. doi: 10.3389/fimmu.2016.00285. PMID: 27507972; PMCID: PMC4960997.

- Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Spring;18(2):129-38. PMID: 23940438; PMCID: PMC3718593.
- Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun.* 1996 Jun;10(2):77-91. doi: 10.1006/brbi.1996.0009. PMID: 8811932.
- Berland M, Oger M, Cauchois E, et al. Pulmonary contusion after bumper car collision: case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:293e295. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.006.
- Bernard C: *Leçons sur les Phénomènes de la Vie Communis dux Animaux et aux Vegetaux.* Pris, France: JB Bailliere et fils; 1878.
- Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):647-64. doi: 10.1097/00000658-199611000-00009. PMID: 8916880; PMCID: PMC1235442.
- Bhargava M, Wendt CH. Biomarkers in acute lung injury. *Transl Res.* 2012 Apr;159(4):205-17. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.01.007.
- Bokhari F, Brakenridge S, Nagy K, et al. Prospective evaluation of the sensitivity of physical examination in chest trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2002;53:1135e1138. DOI: 10.1097/00005373-200212000-00017.
- Bosarge PL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia: is it harmful following trauma? *Adv Surg.* 2013;47:287-97. doi: 10.1016/j.yasu.2013.03.002. PMID: 24298857.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Feb 6;375(9713):463-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20097417.
- Bozzay JD, Bradley MJ. Management of post-traumatic retained hemothorax. *Trauma.* 2019;21:14e20. DOI: 10.1177/1460408617752985.
- Bradley MD, Seth AB, Oscar DG. Thoracic Trauma. *Surg Clin North Am.* 2017 Oct;97(5):1047-1064. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.009.

- Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbuto JA, Branco P, Castoldi A, Hiyane MI, Davanzo MR, Latz E, Franklin BS, Kowaltowski AJ, Camara NO. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci Rep*. 2017 Jan 13;7:39884. doi: 10.1038/srep39884. PMID: 28084303; PMCID: PMC5233987.
- Brekke IJ, Maldas P, Møller L. Delayed massive haemothorax following thoracic trauma. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021 Feb 17;141(3). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0717.
- Broderick SR. Hemothorax: etiology, diagnosis, and management. *Thorac Surg Clin*. 2013;23:89e96. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2012.10.003
- Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1905-14. DOI: 10.1056/NEJMct1103720.
- Brøchner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009 Sep 15;17:43. doi: 10.1186/1757-7241-17-43. PMID: 19754938; PMCID: PMC2757019.
- Brummel-Ziedins KE, Orfeo T, Callas PW, Gissel M, Mann KG, Bovill EG. The prothrombotic phenotypes in familial protein C deficiency are differentiated by computational modeling of thrombin generation. *PLoS One*. 2012;7(9):e44378. doi: 10.1371/journal.pone.0044378. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22984498; PMCID: PMC3440432.
- Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases--where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Oct;40(2):176-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20132965.
- Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, Jurkovich GJ. Rib fractures in the elderly. *J Trauma*. 2000 Jun;48(6):1040-6; discussion 1046-7. DOI: 10.1097/00005373-200006000-00007.
- Calderwood SK, Gong J, Murshid A. Extracellular HSPs: The Complicated Roles of Extracellular HSPs in Immunity. *Front Immunol*. 2016 Apr 25;7:159. doi: 10.3389/fimmu.2016.00159. PMID: 27199984; PMCID: PMC4842758.
- Caserta S, Borger JG, Zamoyska R. Central and effector memory CD4 and CD8 T-cell responses to tumor-associated antigens. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(2):97-126. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i2.10. PMID: 23216610.
- Cassuto J, Ezuddin N, Danton G. Blunt Chest Trauma: A Radiologic Approach and Review. *Curr Radiol Rep* 6, 23 (2018). DOI: 10.1007/s40134-018-0279-3.
- Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, Nguyen JX, Marques MB, Monestier M, Toy P, Werb Z, Looney MR. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2661-71. DOI: 10.1172/JCI61303.

- Caviezel C, Schuetz P, Gerdes S, Gambazzi F. Procalcitonin as preoperative marker for surgery in advanced parapneumonic empyema. *J Thorac Dis.* 2017 Mar;9(3):734-741. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.91.
- Chang MW, Huang CY, Liu HT, Chen YC, Hsieh CH. Stress-induced and diabetic hyperglycemia associated with higher mortality among intensive care unit trauma patients: cross-sectional analysis of the propensity score-matched population. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15(5), 992; <https://doi.org/10.3390/ijerph15050992>.
- Chapman G, Holton J, Chapman A. A threshold for concern? C-reactive protein levels following operatively managed neck of femur fractures can detect infectious complications with a simple formula. *Clin Biochem.* 2016 Feb;49(3):219-24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.018. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26522777.
- Christie JD, Wurfel MM, Feng R, O'Keefe GE, Bradfield J, Ware LB, Christiani DC, Calfee CS, Cohen MJ, Matthay M, Meyer NJ, Kim C, Li M, Akey J, Barnes KC, Sevransky J, Lanken PN, May AK, Aplenc R, Maloney JP, Hakonarson H. Genome wide association identifies PPF1A1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS ONE.* 2012;7(1):e28268. DOI: 10.1371/journal.pone.0028268.
- Chiumello D, Coppola S. Management of pleural effusion and haemothorax. *Oxford Textbook of Critical Care.* second ed. Oxford University Press; 2016. DOI: 10.1093/med/9780199600830.003.0125
- Chrysou K, Halat G, Hokschi B, et al. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients still a relevant problem? *Scand J Trauma Resuscitation Emerg Med.* 2017;25:42. DOI: 10.1186/s13049-017-0384-y
- Chung MH, Hsiao CY, Nian NS, et al. The benefit of ultrasound in deciding between tube thoracostomy and observative management in hemothorax resulting from blunt chest trauma. *World J Surg.* 2018;42:2054e2060. DOI: 10.1007/s00268-017-4417-5
- Cohn SM, DuBose JJ. Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg.* 2010;34:1959e1970. DOI: 10.1007/s00268-010-0599-9
- Coughlin TA, Ng JWG, Rollins KE, et al. Management of rib fractures in traumatic flail chest: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bone Jt J.* 2016;98-B:1119e1125. DOI: 10.1302/0301-620X.98B8.37282
- Craveiro Brøchner A, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009 Sep 15;17:43. DOI: 10.1186/1757-7241-17-43.

- Cuttis S, Talboys R, Paspula C, Ail D, Prempeh EM, Fanous R. History of acute respiratory distress syndrome. *www.thelancet.com/respiratory* Vol 4 (7):547-548. July 2016. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30087-X.
- Dehghan N, de Mestral C, McKee MD, Schemitsch EH, Nathens A. Flail chest injuries: a review of outcomes and treatment practices from the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Feb;76(2):462-8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000086.
- Demetri L, Martinez Aguilar MM, Bohnen JD, et al. Is observation for traumatic hemothorax safe? *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84:454e458. DOI: 10.1097/ta.0000000000001793
- Dennis BM, Bellister SA, Guillaumondegui OD. Thoracic trauma. *Surg Clin.* 2017;97:1047e1064. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.009
- de Lesquen H, Avaro JP, Gust L, et al. Surgical management for the first 48 h following blunt chest trauma: state of the art (excluding vascular injuries). *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20:399e408. DOI: 10.1093/icvts/ivu397.
- DeLuca SA, Rhea JT, O'Malley TO. Radiographic evaluation of rib fractures. *Am J Roentgenol.* 1982;138:91e92. DOI: 10.2214/ajr.138.1.91.
- Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, Wong MD, Clark D, Benjamin ER, Lam L, Demetriades D. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Nov;81(5):882-888. DOI: 10.1097/TA.0000000000000980.
- Dogrul BN, Kiliccalan I, Asci ES, Peker SC. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. *Chinese Journal of Traumatology.* Volume 23, Issue 3, June 2020, Pages 125-138. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003
- Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013 Jan;13(1):24-57. PMID: 22834835; PMCID: PMC3707951.
- Duchesne JC, Tatum D, Jones G, Davis B, Robledo R, DeMoya M, O'Keefe T, Ferrada P, Jacome T, Schroll R, Wlodarczyk J, Prakash P, Smith B, Inaba K, Khor D, Duke M, Khan M. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe hemorrhage: A new mortality predictor value. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Nov;83(5):888-893. doi: 10.1097/TA.0000000000001683. PMID: 28837540.
- DuBose J, Inaba K, Okoye O, Demetriades D, Scalea T, O'Connor J, Menaker J, Morales C, Shiflett T, Brown C, Copwood B, AAST Retained Hemothorax Study Group. Development of posttraumatic empyema in patients with retained hemothorax: results of a prospective, observational AAST study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Sep;73(3):752-7. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825c1616

- Duchesne JC, Tatum D, Jones G, Davis B, Robledo R, DeMoya M, O'Keeffe T, Ferrada P, Jacome T, Schroll R, Wlodarczyk J, Prakash P, Smith B, Inaba K, Khor D, Duke M, Khan M. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe hemorrhage: A new mortality predictor value. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Nov;83(5):888-893. DOI: 10.1097/TA.0000000000001683.
- Easton R, Balogh ZJ. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review *Injury.* 2014 Jun;45(6):934-41. DOI: 10.1016/j.injury.2013.12.002.
- Ehrnthaller C, Flierl M, Perl M, Denk S, Unnewehr H, Ward PA, Radermacher P, Ignatius A, Gebhard F, Chinnaiyan A, Huber-Lang M. The molecular fingerprint of lung inflammation after blunt chest trauma. *Eur J Med Res.* 2015 Aug 25;20(1):70. doi: 10.1186/s40001-015-0164-y. PMID: 26303896; PMCID: PMC4548898.
- Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Zeriuoh M, et al. Blunt chest trauma: a clinical chameleon. *Heart.* 2018;104:719e724. DOI: 10.1136/heartjnl2017-312111.
- Elbaih AH, Elshapowry IM, Kalil NG, El-Aouty H. Evaluation of thoracic trauma severity score in predicting the outcome of isolated blunt chest trauma patients. *Int J Surg Med.* 2016; 2(3): 100-106. DOI: 10.5455/ijsm.chesttrauma.
- El-Azeem AA, Hamdy G, Saraya M, Fawzy E, Anwar E, Abdulattif S. The role of procalcitonin as a guide for the diagnosis, prognosis, and decision of antibiotic therapy for lower respiratory tract infections. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013 Oct;62(4):687-695. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.07.017. Epub 2013 Aug 31. PMID: 32288126; PMCID: PMC7126862.
- El-Menyar A, Assim M, Mir, F, Hakim S, Kanbar A, Siddiqui T, Younis B, Ahmed K, Mahmood I, Atique S, Al Jogol H, Taha I, Mustafa F, Alabdallat M, Abdelrahman H, Reralta R, Al-Thani H. Patterns and Effects of Admission Hyperglycemia and Inflammatory Response in Trauma Patients: A Prospective Clinical Study. *World J Surg* (2021), 45:2670–2681. doi: 10.1007/s00268-021-06190-5.
- El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Ansari A, Asim M, Elmenyar E, Rizoli S, Al-Thani H. Platelet-Lymphocyte and Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Prediction of Hospital Outcomes in Patients with Abdominal Trauma. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 7;2022:5374419. doi: 10.1155/2022/5374419. PMID: 35178450; PMCID: PMC8844345.
- El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):487-493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28748115; PMCID: PMC5512149.

- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345.
- Eren S, Esme H, Sehitogullari A, Durkan A. The risk factors and management of posttraumatic empyema in trauma patients. *Injury*. 2008 Jan;39(1):44-9. DOI: 10.1016/j.injury.2007.06.001.
- Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014 Mar;63(3):976-81. doi: 10.2337/db13-1396. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24353177; PMCID: PMC3931399.
- Fouladseresht H, Bolandparvaz S, Abbasi HR, Abdolrahimzadeh Fard H, Paydar S. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at the Time of Admission: A New Prognostic Indicator for Hospital Mortality of Trauma Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan 30;20(1):33-45. doi: 10.18502/ijaai.v20i1.5411. PMID: 33639631.
- Feden JP. Closed lung trauma. *Clin Sports Med*. 2013;32:255e265. DOI: 10.1016/j.csm.2012.12.003.
- Flick MJ, Du X, Witte DP, Jirousková M, Soloviev DA, Busuttill SJ, Plow EF, Degen JL. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor alphaMbeta2/Mac-1 is critical for host inflammatory response in vivo. *J Clin Invest*. 2004 Jun;113(11):1596-606. doi: 10.1172/JCI20741.
- Flohé S, Flohé SB, Schade FU, Waydhas C. Immune response of severely injured patients--influence of surgical intervention and therapeutic impact. *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Sep;392(5):639-48. doi: 10.1007/s00423-007-0203-4. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17605036.
- Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5. PMID: 28057051; PMCID: PMC5217256.
- Fouladseresht H, Bolandparvaz S, Abbasi HR, Abdolrahimzadeh Fard H, Paydar S. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at the Time of Admission: A New Prognostic Indicator for Hospital Mortality of Trauma Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan 30;20(1):33-45. doi: 10.18502/ijaai.v20i1.5411. PMID: 33639631.
- Frevort CW, Felgenhauer J, Wygrecka M, Nastase MV, Schaefer L. Danger-Associated Molecular Patterns Derived From the Extracellular Matrix Provide Temporal Control of Innate Immunity. *J Histochem Cytochem*. 2018 Apr;66(4):213-227. DOI:10.1369/0022155417740880.



- Fritz G, Botelho HM, Morozova-Roche LA, Gomes CM. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *FEBS J.* 2010 Nov;277(22):4578-90. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07887.x. PMID: 20977662.
- Galvagno Jr SM, Nahmias JT, Young DA. *Advanced Trauma Life Support<sup>®</sup> Update 2019: Management and Applications for Adults and Special Populations.* *Anesthesiol Clin.* 2019 Mar;37(1):13-32. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.09.009.
- Gasse P, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder-Candrian S, Schnyder B, Akira S, Quesniaux VF, Lagente V, Ryffel B, Couillin I. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest.* 2007 Dec;117(12):3786-99. doi: 10.1172/JCI32285. PMID: 17992263; PMCID: PMC2066195.
- Glinz W. *Chest Trauma.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1981. DOI: 10.1007/978-3-642-67857-8.
- Gorlatov S, Medved L. Interaction of fibrin(ogen) with the endothelial cell receptor VE-cadherin: mapping of the receptor-binding site in the NH<sub>2</sub>-terminal portions of the fibrin beta chains. *Biochemistry.* 2002 Mar 26;41(12):4107-16. doi: 10.1021/bi0160314.
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, Nawaz H. Utility of HbA<sub>1c</sub> levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26(4):1064–1068. Doi:10.2337/diacare.26.4.1064.PubMed:12663574.
- Grubmüller M, Kerschbaum M, Diepold E, et al. Severe thoracic trauma e still an independent predictor for death in multiple injured patients? *Scand J Trauma Resuscitation Emerg Med.* 2018;26:6. doi: 10.1186/s13049-017-0469-7.
- Guisasola MC, Ortiz A, Chana F, Alonso B, Vaquero J. Early inflammatory response in polytraumatized patients: Cytokines and heat shock proteins. A pilot study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015 Sep;101(5):607-11. doi: 10.1016/j.otsr.2015.03.014. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26068807.
- Guisasola MC, Alonso B, Bravo B, Vaquero J, Chana F. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. *Cell Stress Chaperones.* 2018 Jul;23(4):483-489. doi: 10.1007/s12192-017-0859-9. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101529; PMCID: PMC6045557.
- Hagiwara S, Oshima K, Aoki M, Murata M, Ishihara K, Kaneko M, Furukawa K, Nakamura T, Ohyama Y, Tamura J. Usefulness of fibrin degradation products and d-dimer levels as biomarkers that reflect the severity of trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 May;74(5):1275-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31828cc967. PMID: 23609278.

- Haider AH, Chang DC, Haut ER, et al. Mechanism of injury predicts patient mortality and impairment after blunt trauma. *J Surg Res.* 2009;153:138e142. DOI: 10.1016/j.jss.2008.04.011
- Haider T, Halat G, Heinz T, Hajdu S, Negrin LL. Thoracic trauma and acute respiratory distress syndrome in polytraumatized patients: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Oct;83(10):1026-1033. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11728-1. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28402091.
- Haider T, Simader E, Glück O, Ankersmit HJ, Heinz T, Hajdu S, Negrin LL. Systemic release of heat-shock protein 27 and 70 following severe trauma. *Sci Rep.* 2019 Jul 3;9(1):9595. doi: 10.1038/s41598-019-46034-w. PMID: 31270381; PMCID: PMC6610099.
- Harrison M. Traumatic pneumothorax: a review of current practices. *Br J Hosp Med.* 2014;75:132e135. DOI: 10.12968/hmed.2014.75.3.132.
- Hasjim BJ, Grigorian A, Stopenski S, Swentek L, Sun B, Livingston JK, Williams B, Nastanski F, Nahmias J. Moderate to severe leukocytosis with vasopressor use is associated with increased mortality in trauma patients. *J Intensive Care Soc.* 2022 May;23(2):117-123. doi: 10.1177/1751143720975316. Epub 2020 Dec 9. PMID: 35615240; PMCID: PMC9125442.
- Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *ScientificWorldJournal.* 2010 Oct 1;10:1941-6. doi: 10.1100/tsw.2010.181. PMID: 20890583; PMCID: PMC5763968.
- Hayakawa M. Dynamics of fibrinogen in acute phases of trauma. *J Intensive Care.* 2017 Jan 20;5(1):3. doi: 10.1186/s40560-016-0199-3.
- He C, Wang B, Li D, Xu H, Shen Y. Performance of procalcitonin in diagnosing parapneumonic pleural effusions: A clinical study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(33):e7829. doi: 10.1097/MD.00000000000007829. PMID: 28816982; PMCID: PMC5571719.
- He M, Zheng J, Liu H, Wu Y, Xue X, Wu C, Li H. Decreased serum uric acid in patients with traumatic brain injury or after cerebral tumor surgery. *Neurosciences (Riyadh).* 2021 Jan;26(1):36-44. doi: 10.17712/nsj.2021.1.20200089. PMID: 33530042; PMCID: PMC8015494.
- Hegazy MM. Evaluation of interleukin-6 (IL-6) estimation in autopsied chest traumatic cases: Prospective study. *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 2019 Sep 1;19(3):77-91.

- Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008 Oct;65(4):748-54. doi: 10.1097/TA.0b013e3181877a9c. PMID: 18849786.
- Ho SW, Teng YH, Yang SF, Yeh HW, Wang YH, Chou MC, Yeh CB. Risk of pneumonia in patients with isolated minor rib fractures: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2017 Jan 13;7(1):e013029. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013029.
- Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care*. 2012 Jan 20;16(1):R12. doi: 10.1186/cc11157. PMID: 22264310; PMCID: PMC3396248.
- Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999 Jun 25;97(7):889-901. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80801-6. PMID: 10399917.
- Holsen MR, Tameron AM, Evans DC, Thompson M. Intrapleural Tissue Plasminogen Activator for Traumatic Retained Hemothorax. *Ann Pharmacother*. 2019 Oct;53(10):1060-1066. DOI: 10.1177/1060028019846122.
- Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, Koprowski H. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jan 20;95(2):675-80. doi: 10.1073/pnas.95.2.675. PMID: 9435251; PMCID: PMC18479.
- Horst K, Simon TP, Pfeifer R, et al. Characterization of blunt chest trauma in a long-term porcine model of severe multiple trauma. *Sci Rep*. 2016;6:39659. DOI: 10.1038/srep39659.
- Horst K, Andruszkow H, Weber CD, et al. Thoracic trauma now and then: a 10 year experience from 16,773 severely injured patients. *PloS One*. 2017;12, e0186712. DOI: 10.1371/journal.pone.0186712.
- Huang D, Zhao D, Zhou Y, Liu H, Chen X. Intrapleural fibrinolytic therapy for residual coagulated hemothorax after lung surgery. *World J Surg*. 2016;40(5):1121-8. DOI: 10.1007/s00268-015-3378-9.

- Huber-Lang M, Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, Lambris JD, Warner RL, Flierl MA, Hoesel LM, Gebhard F, Younger JG, Drouin SM, Wetsel RA, Ward PA. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):682-7. DOI: 10.1038/nm1419.
- Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol*. 2018 Apr;19(4):327-341. doi: 10.1038/s41590-018-0064-8. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29507356; PMCID: PMC6027646.
- Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol Med*. 2014 Apr;20(4):224-33. doi: 10.1016/j.molmed.2014.01.002. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24485901; PMCID: PMC3976785.
- Ishii K, Kinoshita T, Kiridume K, Watanabe A, Yamakawa K, Nakao S, Fujimi S, Matsuoka T. Impact of initial coagulation and fibrinolytic markers on mortality in patients with severe blunt trauma: a multicentre retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019 Feb 28;27(1):25. DOI: 10.1186/s13049-019-0606-6.
- Janik S, Schiefer AI, Bekos C, Hacker P, Haider T, Moser J, Klepetko W, Müllauer L, Ankersmit HJ, Moser B. HSP27 and 70 expression in thymic epithelial tumors and benign thymic alterations: diagnostic, prognostic and physiologic implications. *Sci Rep*. 2016 Apr 21;6:24267. doi: 10.1038/srep24267. PMID: 27097982; PMCID: PMC4838882.
- Jiang RM, Pourzanjani AA, Cohen MJ, Petzold L. Associations of longitudinal D-Dimer and Factor II on early trauma survival risk. *BMC Bioinformatics*. 2021 Mar 13;22(1):122. doi: 10.1186/s12859-021-04065-z. PMID: 33714270; PMCID: PMC7955634.
- Jogia T, Lübstorff T, Jacobson E, Scriven E, Atresh S, Nguyen QH, Liebscher T, Schwab JM, Kopp MA, Walsham J, Campbell KE, Ruitenber MJ. Prognostic value of early leukocyte fluctuations for recovery from traumatic spinal cord injury. *Clin Transl Med*. 2021 Jan;11(1):e272. doi: 10.1002/ctm2.272. PMID: 33463065; PMCID: PMC7805435.
- Johna S, Cemaj S, O'Callaghan T, Catalano R. Effect of tissue injury on D-Dimer levels: a prospective study in trauma patients. *Med Sci Monit*. 2002 Jan;8(1):CR5-8. PMID: 11796959.
- Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2018 Dec;55:9-14. doi: 10.1016/j.coi.2018.09.002. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30248523; PMCID: PMC6286200.

- Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, Richman PB, Smithline HA, Beam DM, Kline JA. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2010 Jun;17(6):589-97. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x. PMID: 20624138; PMCID: PMC3538031.
- Kaiser K, Prystaz K, Vikman A, Haffner-Luntzer M, Bergdolt S, Strauss G, Waetzig GH, Rose-John S, Ignatius A. Pharmacological inhibition of IL-6 trans-signaling improves compromised fracture healing after severe trauma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2018 May;391(5):523-536. doi: 10.1007/s00210-018-1483-7. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29497762; PMCID: PMC5889421.
- Kani KK, Mulcahy H, Porrino JA, Chew FS. Thoracic cage injuries. *Eur J Radiol*. 2019 Jan;110:225-232. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.12.003.
- Karakaya C, Noyan T, Ekin S, Babayev E. Serum IL-6 and CRP levels in patient with trauma involving low-extreity bone fractures. *East Jour Med* 18 (2013): 176-180.
- Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, Lin SW, Chuang LP, Wang CW, Li LF, Chen NH, Yang CT, Huang CC, Tsai YH. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care*. 2015 May 15;19(1):228. DOI: 10.1186/s13054-015-0949-y.
- Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Mar;37(3):e13-e21. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.308564.
- Kahn HJ, Baupal R, Van Eldik LJ, Dunn RJ, Marks A. Immunoreactivity of S100 beta in heart, skeletal muscle, and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP. *Mod Pathol*. 1991 Nov;4(6):698-701. PMID: 1664955.
- Keel M, Ecknauer E, Stocker R, Ungethum U, Steckholzer U, Kenney J, Gallati H, Trentz O, Ertel W. Different Pattern of Local and Systemic Release of Proinflammatory and Anti-inflammatory Mediators in Severely Injured Patients with Chest Trauma. *J Trauma*. 1996 Jun;40(6):907-12; discussion 912-4. DOI: 10.1097/00005373-199606000-00008.
- Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, Rue LW 3rd. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Ann Surg*. 2012 Sep;256(3):446-52. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182654549. PMID: 22868366.
- Knudson MM, Gomez D, Haas B, Cohen MJ, Nathens AB. Three thousand seven hundred thirty-eight posttraumatic pulmonary emboli: a new look at an old disease. *Ann Surg*. 2011 Oct;254(4):625-32. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182300209. PMID: 21869675.

- Kopelman TR, O'Neill PJ, Kanneganti SR, Davis KM, Drachman DA. The relationship of plasma glucose and glycosylated hemoglobin A1C levels among nondiabetic trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008 Jan 1;64(1):30-4. doi: 10.1097/TA.0b013e318161b0ab.
- Korfias S, Stranjalis G, Psachoulia C, Vasiliadis C, Pitaridis M, Boviatsis E, Sakas DE. Slight and short-lasting increase of serum S-100B protein in extra-cranial trauma. *Brain Inj*. 2006 Jul;20(8):867-72. doi: 10.1080/02699050600832395. PMID: 17060153.
- Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):325-32. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc.
- Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, Gaber T, Toben D, Schmidmaier G, Perka C, Buttgerit F, Duda GN. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 Aug;16(4):427-34. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0687.
- Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2020 Apr 27;2020:9731854. doi: 10.1155/2020/9731854. PMID: 32454909; PMCID: PMC7232731.
- Kongwad LI, Hegde A, Menon G, Nair R. Influence of Admission Blood Glucose in Predicting Outcome in Patients With Spontaneous Intracerebral Hematoma. *Front Neurol*. 2018 Aug 28;9:725. DOI: 10.3389/fneur.2018.00725.
- Köller M, Clasbrummel B, Kollig E, Hahn MP, Muhr G. Major injury induces increased production of interleukin-10 in human granulocyte fractions. *Langenbecks Arch Surg*. 1998 Dec;383(6):460-5. DOI: 10.1007/s004230050161.
- Kreutziger J, Fodor M, Morell-Hofert D, Primavesi F, Stättner S, Gassner EM, Schmid S, Rugg C. Absence of Stress Hyperglycemia Indicates the Most Severe Form of Blunt Liver Trauma. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 13;11(9):1667. doi: 10.3390/diagnostics11091667. PMID: 34574008; PMCID: PMC8470453.
- Kreutziger J, Rafetseder A, Mathis S, Wenzel V, El Attal R, Schmid S. Admission blood glucose predicted haemorrhagic shock in multiple trauma patients. *Injury*. 2015 Jan 1;46(1):15-20. doi:10.1016/j.injury.2014.09.018.
- Kreutziger J, Schmid S, Umlauf N, Ulmer H, Nijsten MW, Werner D, Schlechtriemen T, Lederer W. Association between Blood Glucose and cardiac Rhythms during pre-hospital care of Trauma Patients - a retrospective Analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018 Jul 13;26(1):58. doi: 10.1186/s13049-018-0516-z. PMID: 30005711; PMCID: PMC6045823.

- Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatised patients. *Intensive Care Med.* 2009 Jul;35(7):1234-9. doi: 10.1007/s00134-009-1446-z. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19238355.
- Kruidenier J, Dingemans SA, Van Dieren S, De Jong VM, Goslings JC, Schepers T. C-reactive protein kinetics and its predictive value in orthopedic (trauma) surgery: A systematic review. *Acta Orthop Belg.* 2018 Dec;84(4):397-406. PMID: 30879443.
- Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, Wieland CW. Bench-to-bedside review: Damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2011;15(6):235. doi: 10.1186/cc10437.
- Kurt A, Turut H, Acipayam A, Kirbas A, Yuce S, Cumhuri Cure M, Cure E. Investigation of surfactant protein-D and interleukin-6 levels in patients with blunt chest trauma with multiple rib fractures and pulmonary contusions: a cross-sectional study in Black Sea Region of Turkey. *BMJ Open.* 2016 Oct 12;6(10):e011797. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011797.
- Kuzumi E, Vuylsteke A, Guo X, Menon DK. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000 Dec;85(6):936-7. doi: 10.1093/bja/85.6.936. PMID: 11732538.
- Laennec RTH. *Traite´ du diagnostic des maladies des poumons et du coeur.* Tome Second, Paris: Brosson and Chaude´, 1819.
- Languino LR, Plescia J, Duperray A, Brian AA, Plow EF, Geltosky JE, Altieri DC. Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1-dependent pathway. *Cell.* 1993 Jul 2;73(7):1423-34. doi: 10.1016/0092-8674(93)90367-y.
- Larsen AI. Clinical and biomarker profile of trauma-induced secondary cardiac injury (*Br J Surg* 2012; 99: 789-797). *Br J Surg.* 2012 Jun;99(6):797-8. doi: 10.1002/bjs.8735. PMID: 22539120.
- Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 1984 Feb 13;167(1):93-7. doi: 10.1016/0014-5793(84)80839-x. PMID: 6546550.
- Le Roux BT, Mohlala ML, Odell JA, Whitton ID. Suppurative diseases of the lung and pleural space. Part I: Empyema thoracis and lung abscess. *Curr Probl Surg.* 1986 Jan;23(1):1-89. DOI: 10.1016/0011-3840(86)90031-6.

- Lewis Jr FR, Blaisdell FW, Schlobohm RM. Incidence and outcome of posttraumatic respiratory failure. *Arch Surg.* 1977;112:436e443. DOI: 10.1001/archsurg.1977.01370040088014.
- Li Q, Chen P, Shi S, Liu L, Lv J, Zhu L, Zhang H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator of poor prognosis in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2020 Oct;87:106811. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106811. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711375.
- Lichtenauer M, Zimmermann M, Nickl S, Lauten A, Goebel B, Pistulli R, Yilmaz A, Figulla HR, Ankersmit HJ, Jung C. Transient hypoxia leads to increased serum levels of heat shock protein-27, -70 and caspase-cleaved cytokeratin 18. *Clin Lab.* 2014;60(2):323-8. doi: 10.7754/clin.lab.2013.130303. PMID: 24660549.
- Lien YC, Chen CH, Lin HC. Risk factors for 24- hour mortality after traumatic rib fractures owing to motor vehicle accidents: a nationwide population- based study. *Ann Thorac Surg.* 2009 Oct;88(4):1124-30. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.002.
- Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):75-80. DOI: 10.1513/pats.200510-113JH.
- Liman ST, Kuzucu A, Tastepe AI, Ulasan GN, Topcu S. Chest Injury Due to Blunt Trauma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Mar;23(3):374-8. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00813-8.
- 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 Nov 27;5:e4094. doi: 10.7717/peerj.4094. PMID: 29201568; PMCID: PMC5708183.
- Lin HL, Huang WY, Yang C, et al. How early should VATS be performed for retained haemothorax in blunt chest trauma? *Injury.* 2014;45:1359e1364. DOI: 10.1016/j.injury.2014.05.036
- Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet.* 1988;22:631-77. doi: 10.1146/annurev.ge.22.120188.003215. PMID: 2853609.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21;23(47):8283-8290. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8283. PMID: 29307988; PMCID: PMC5743499.
- Lishko VK, Kudryk B, Yakubenko VP, Yee VC, Ugarova TP. Regulated unmasking of the cryptic binding site for integrin alpha M beta 2 in the gamma C-domain of fibrinogen. *Biochemistry.* 2002 Oct 29;41(43):12942-51. doi: 10.1021/bi026324c.



- Liu B, Shen Y, Xiao K, Tang Y, Cen L, Wei J. Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res.* 2012 Mar;34(2):163-71. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000074. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22333889.
- Liu C, Song Y, Zhao J, Xu Q, Liu N, Zhao L, Lu S, Wang H. Elevated D-dimer and fibrinogen levels in serum of preoperative bone fracture patients. *Springerplus.* 2016 Feb 24;5:161. DOI:10.1186/s40064-016-1817-1.
- Liu H, He J, Zhong J, Zhang H, Zhang Z, Liu L, Huang Z, Wu Y, Jiang L, Guo Z, Xu R, Chai W, Huo G, Sun X, Cheng C. Clinical and Basic Evaluation of the Prognostic Value of Uric Acid in Traumatic Brain Injury. *Int J Med Sci.* 2018 Jun 23;15(10):1072-1082. doi: 10.7150/ijms.25799. PMID: 30013449; PMCID: PMC6036155.
- Locicero J III, Richard HF, Colson YL, Rocco G, editors. *Shields' General Thoracic Surgery.* 7th ed. Philadelphia·Baltimore·New York·London·Buenos Aires·Hong Kong·Sydney·Tokyo: Wolters Kluwer| Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
- Looney MR, Nguyen X, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3450-61. doi: 10.1172/JCI38432.
- Lord ST. Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Mar;31(3):494-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.213389.
- Lotfipour S, Kaku SK, Vaca FE, Patel C, Anderson CL, Ahmed SS, Menchine MD. Factors associated with complications in older adults with isolated blunt chest trauma. *West J Emerg Med.* 2009 May;10(2):79-84. PMID: 19561823; PMCID: PMC2691509.
- LoCicero J, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. *Surg Clin.* 1989;69: 15e19. DOI: 10.1016/S0039-6109(16)44730-4
- Ludwig C, Koryllos A. Management of chest trauma. *J Thorac Dis.* 2017;9: S172eS177. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.52.
- Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood.* 2019 Feb 7;133(6):511-520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30523120; PMCID: PMC6367649.
- MacDuff A, Arnold A, Harvey J on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. DOI: 10.1136/thx.2010.136986
- Mahidhara R, Billiar TR. Apoptosis in sepsis. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4 Suppl):N105-13. doi: 10.1097/00003246-200004001-00013. PMID: 10807323.

- Maier M, Geiger EV, Wutzler S, Lehnert M, Wiercinski A, Buurman WA, Marzi I. Role of lung contusions on posttraumatic inflammatory response and organ dysfunction in traumatized patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2009 Oct;35(5):463-9. DOI: 10.1007/s00068-009-9123-z.
- Maier M, Geiger EV, Wutzler S, Lehnert M, Wiercinski A, Buurman WA, Marzi I. Role of lung contusions on posttraumatic inflammatory response and organ dysfunction in traumatized patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2009 Oct;35(5):463-9. doi: 10.1007/s00068-009-9123-z. Epub 2009 Sep 17. PMID: 26815212.
- Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, Henrich D, Walcher F, Marzi I. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma.* 2009 Jan;66(1):243-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31817c966f. PMID: 19131834.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26316329.
- Majercik S, Vijayakumar S, Olsen G, et al. Surgical stabilization of severe rib fractures decreases incidence of retained hemothorax and empyema. *Am J Surg.* 2015;210:1112e1117. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.008
- Majercik S, Pieracci FM. Chest Wall Trauma. *Thorac Surg Clin.* 2017 May;27(2):113-121. doi: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.004. PMID: 28363365.
- Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg.* 2012 Jan;99 Suppl 1:12-20. doi: 10.1002/bjs.7717. PMID: 22441851.
- Manson J, Cole E, De'Ath HD, Vulliamy P, Meier U, Pennington D, Brohi K. Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients. *Crit Care.* 2016 Jun 7;20(1):176. doi: 10.1186/s13054-016-1341-2. PMID: 27268230; PMCID: PMC4895987.
- Mamtani M, Kulkarni H, Bihari S, Prakash S, Chavan S, Huckson S, Pilcher D. Degree of hyperglycemia independently associates with hospital mortality and length of stay in critically ill, nondiabetic patients: Results from the ANZICS CORE binational registry. *J Crit Care.* 2020 Feb;55:149-156. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.11.003. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31731174.
- Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care.* 2013 Mar 6;17(2):305. doi: 10.1186/cc12514. PMID: 23470218; PMCID: PMC3672537.

- Martin TJ, Eltorai AS, Dunn R, Varone A, Joyce MF, Kheirbek T, Adams Jr C, Daniels AH, Eltorai AEM. Clinical management of rib fractures and methods for prevention of pulmonary complications: A review. *Injury*. 2019 Jun; 50(6):1159-1165. DOI: 10.1016/j.injury.2019.04.020
- Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(5):403-11. doi: 10.1513/pats.200508-090JS. PMID: 16322590; PMCID: PMC2713330.
- Martínez RJA, Voth AH, Fernández CM, Alarza FH, Serna IM, Mariscal de Alba A, Bedoya MZ, Trujillo MD, Pardo JCM, Hellin VD, Cabrero EL, García PG. Evolution and complications of chest trauma. *Arch Bronconeumo*. 2013 May;49(5):177-80. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.12.005.
- Martini W Z. Fibrinogen metabolic responses to trauma. *Scand Journ of Trauma, Resuscit and Emerg Med*. 2009, 17:2 DOI:10.1186/1757-7241-17-2.
- Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61. PMID: 10984072.
- May AK, Dossett LA, Norris PR, Hansen EN, Dorsett RC, Popovsky KA, Sawyer RG. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):62-8. DOI: 10.1097/01.CCM.0000292015.16171.6D.
- Mangum LH, Avila JJ, Hurtgen BJ, Lofgren AL, Wenke JC. Burn and thoracic trauma alters fracture healing, systemic inflammation, and leukocyte kinetics in a rat model of polytrauma. *J Orthop Surg Res*. 2019 Feb 19;14(1):58. doi: 10.1186/s13018-019-1082-4. PMID: 30782193; PMCID: PMC6381742.
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jul 25;11(8):519-31. DOI: 10.1038/nri3024.
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11. PMID: 16407889.
- Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Oct;33(4):319-27. DOI: 10.1165/rcmb.F305.
- Mattox KL, Moore EE, Feliciano DV, et al. *Trauma*. seventh ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing; 2012.

- Medeiros IL, Terra RM, Choi EM, Pego-Fernandes PM, Jatene FB. Evaluation of serial C-reactive protein measurements after surgical treatment of pleural empyema. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(3):243-7.
- Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014 Jul;34(4):263-73. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.263. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24982830; PMCID: PMC4071182.
- Meyer DM. Hemothorax related to trauma. *Thorac Surg Clin*. 2007;17:47e55. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2007.02.006
- Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:594645. doi: 10.1155/2011/594645. Epub 2011 May 15. PMID: 21687569; PMCID: PMC3113363.
- Michetti F, Dell'Anna E, Tiberio G, Cocchia D. Immunochemical and immunocytochemical study of S-100 protein in rat adipocytes. *Brain Res*. 1983 Mar 7;262(2):352-6. doi: 10.1016/0006-8993(83)91032-6. PMID: 6340793.
- Miller PR, Croce MA, Bee TK, Qaisi WG, Smith CP, Collins GL, Fabian TC . ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. *J Trauma*. 2001 Aug;51(2):223-8; discussion 229-30. DOI: 10.1097/00005373-200108000-00003.
- Mirka H, Ferda J and Baxa J. MDCT of blunt chest trauma: indications, technique and interpretation. *Insights Imaging*. 2012 Oct; 3(5): 433–449. DOI: 10.1007/s13244-012-0187-7
- Mishra SK, Siddique HR, Saleem M. S100A4 calcium-binding protein is key player in tumor progression and metastasis: preclinical and clinical evidence. *Cancer Metastasis Rev*. 2012 Jun;31(1-2):163-72. doi: 10.1007/s10555-011-9338-4. PMID: 22109080.
- Mistovich JJ, Hafen BQ, Karren KJ, et al. *Prehospital Emergency Care*. Upper Saddle River, NJ: Brady Prentice Hall Health; 2000.
- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965 Jun 9;19(6):739-44. doi: 10.1016/0006-291x(65)90320-7. PMID: 4953930.
- Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, Schöchl H, Hunt BJ, Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 29;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3.

- Morris JA Jr, Norris PR, Waitman LR, Ozdas A, Guillaumondegui OD, Jenkins JM. Adrenal insufficiency, heart rate variability, and complex biologic systems: a study of 1,871 critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):885-92; discussion 892-3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.019. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17481504.
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1894-904. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.
- Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1975 Jul 1;55(2):407-13. doi: 10.1111/j.1432-1033.1975.tb02176.x. PMID: 1201755.
- Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):812-831. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027. PMID: 30995501.
- Müller M, Münster JM, Hautz WE, Gerber JL, Schefold JC, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA. Increased S-100 B levels are associated with fractures and soft tissue injury in multiple trauma patients. *Injury*. 2020 Apr;51(4):812-818. doi: 10.1016/j.injury.2020.03.012. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32192718.
- Nagasava H, Omori K, Takeuchi I, Jitsuki K, Ohsaka H, Yanagawa Y. Clinical Significance of C-Reactive Protein in Patients with Trauma on Arrival. *Juntendo Med Jour*. Volume 65 (2019) Issue 5 Pages 451-455. doi: 10.14789/jmj.2019.65.JMJ19-OA10.
- Nakama R, Yamamoto R, Izawa Y, Tanimura K, Mato T. Serum D-dimer level as a biomarker for identifying patients with isolated injury to prevent unnecessary whole-body computed tomography in blunt trauma care. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021 Jan 7;29(1):12. doi: 10.1186/s13049-020-00815-9. PMID: 33413585; PMCID: PMC7789640.
- Napolitano LM, Campbell C. Polymicrobial sepsis following trauma inhibits interleukin-10 secretion and lymphocyte proliferation. *J Trauma*. 1995 Jul;39(1):104-10; discussion 110-1. DOI: 10.1097/00005373-199507000-00014.
- Narayanan R, Kumar S, Gupta A, et al. An analysis of presentation, pattern and outcome of chest trauma patients at an urban level 1 trauma center. *Indian J Surg*. 2018;80:36e41. doi: 10.1007/s12262-016-1554-2.
- Nery RA, Kahlow BS, Skare TL, Tabushi FI, do Amaral e Castro A. URIC ACID AND TISSUE REPAIR. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Nov-Dec;28(4):290-2. doi: 10.1590/S0102-6720201500040018. PMID: 26734804; PMCID: PMC4755186.

- Niggli C, Vetter P, Hambrecht J, Niggli P, Vomela J, Chaloupka R, Pape HC, Mica L. IBM WATSON Trauma Pathway Explorer© as a Predictor for Sepsis after Polytrauma-Is Procalcitonin Useful for Identifying Septic Polytrauma Patients?. *Journal of Surgery and Research*. 2022 Jan 1;5(4):637-44. doi: 10.26502/jsr.10020272
- Offner PJ, Moore EE. Pulmonary complications of blunt chest injury. *Clin Pulm Med*. 1998;5:36e44. DOI: 10.1097/00045413-199801000-00005.
- Ohrt-Nissen S, Friis-Hansen L, Dahl B, Stensballe J, Romner B, Rasmussen LS. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? *Emerg Med J*. 2011 Nov;28(11):941-4. doi: 10.1136/emj.2010.091363. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20947920; PMCID: PMC3198008.
- Oikonomou A, Prassopoulos P. CT imaging of blunt chest trauma. *Insights Imaging*. 2011;2:281e295. DOI: 10.1007/s13244-011-0072-9.
- Okada K, Arai S, Itoh H, Adachi S, Hayashida M, Nakase H, Ikemoto M. CD68 on rat macrophages binds tightly to S100A8 and S100A9 and helps to regulate the cells' immune functions. *J Leukoc Biol*. 2016 Nov;100(5):1093-1104. doi: 10.1189/jlb.2A0415-170RRR. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27312849.
- Okeny PK, Ongom P, Kituuka O. Serum interleukin-6 level as an early marker of injury severity in trauma patients in an urban low-income setting: a cross-sectional study. *BMC Emerg Med*. 2015 Sep 16;15:22. doi: 10.1186/s12873-015-0048-z. PMID: 26376825; PMCID: PMC4574191.
- Olariu E, Pooley N, Danel A, Miret M, Preiser JC. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PloS one*. 2018 Apr 6;13(4):e0194952. doi: 10.1371/journal.pone.0194952.
- Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 15;181(12):1294-309. DOI: 10.1164/rccm.200909-1427SO.
- Paladino L, Subramanian RA, Bonilla E, Sinert RH. Leukocytosis as prognostic indicator of major injury. *West J Emerg Med*. 2010 Dec;11(5):450-5. PMID: 21293764; PMCID: PMC3027437.
- Pankratova S, Klingelhofer J, Dmytriyeva O, Owczarek S, Renziehausen A, Syed N, Porter AE, Dexter DT, Kiryushko D. The S100A4 Protein Signals through the ErbB4 Receptor to Promote Neuronal Survival. *Theranostics*. 2018 Jul 1;8(14):3977-3990. doi: 10.7150/thno.22274. PMID: 30083275; PMCID: PMC6071530.

- Pastore Neto M, Resende V, Machado CJ, de Abreu EM, de Rezende Neto JB, Sanches MD. Associated factors to empyema in post-traumatic hemothorax. *Rev Col Bras Cir.* 2015 Jul-Aug;42(4):224-30. doi: 10.1590/0100-69912015004006.
- Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci.* 2020 Jan 18;17(3):332-337. doi: 10.7150/ijms.39367. PMID: 32132868; PMCID: PMC7053349.
- Peek J, Ochen Y, Saillant N, Groenwold RHH, Leenen LPH, Uribe-Leitz T, Houwert RM, Heng M. Traumatic rib fractures: a marker of severe injury. A nationwide study using the National Trauma Data Bank. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2020 Jun 10;5(1):e000441. doi: 10.1136/tsaco-2020-000441.
- Petersen SV, Thiel S, Jensena L, Steffensen R, Jenseniusa JC. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *Journal of Immunological Methods.* Vol 257, Issues 1–2, 1 Nov 2001: 107-116. DOI: 10.1016/S0022-1759(01)00453-7.
- Pfortmueller CA, Drexel C, Krähenmann-Müller S, Leichtle AB, Fiedler GM, Lindner G, Exadaktylos AK. S-100 B Concentrations Are a Predictor of Decreased Survival in Patients with Major Trauma, Independently of Head Injury. *PLoS One.* 2016 Mar 31;11(3):e0152822. doi: 10.1371/journal.pone.0152822. PMID: 27031106; PMCID: PMC4816449.
- Pharaon KS, Marasco S, Mayberry J. Rib fractures, flail chest, and pulmonary contusion. *Curr Trauma Rep.* 2015;1:237e242. DOI: 10.1007/s40719-015-0026-7.
- Pittet JF, Lee H, Morabito D, Howard MB, Welch WJ, Mackersie RC. Serum levels of Hsp 72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma.* 2002 Apr;52(4):611-7; discussion 617. doi: 10.1097/00005373-200204000-00001. PMID: 11956372.
- Plourde M, Emond M, Lavoie A, et al. Cohort study on the prevalence and risk factors for delayed pulmonary complications in adults following minor blunt thoracic trauma. *CJEM.* 2014;16:136e143. DOI: 10.2310/8000.2013.131043
- Požgain Z, Kristek D, Lovrić I, et al. Pulmonary contusions after blunt chest trauma: clinical significance and evaluation of patient management. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44:773e777. DOI: 10.1007/s00068-017-0876-5
- Pullicino EA, Carli F, Poole S, Rafferty B, Malik ST, Elia M. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res.* 1990 Summer;9(2):231-8. PMID: 1692598.

- Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4270. doi: 10.1097/MD.0000000000004270. PMID: 27472699; PMCID: PMC5265836.
- Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*. 1999 Sep;45(3):477-83. doi: 10.1097/00006123-199909000-00012. PMID: 10493369.
- Rainer TH, Chan TY, Cocks RA. Do peripheral blood counts have any prognostic value following trauma? *Injury*. 1999 Apr;30(3):179-85. doi: 10.1016/s0020-1383(98)00247-2. PMID: 10476263.
- Rajkumari N, Mathur P, Sharma S, Gupta B, Bhoi S, Misra MC. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study. *J Lab Physicians*. 2013 Jul;5(2):100-8. doi: 10.4103/0974-2727.119852. PMID: 24701102; PMCID: PMC3968618.
- Recinos G, DuBose JJ, Teixeira PG, Barmparas G, Inaba K, Plurad D, et al. ACS trauma centre designation and outcomes of post-traumatic ARDS: NTDB analysis and implications for trauma quality improvement. *Injury* 2009;40:856-9. DOI: 10.1016/j.injury.2008.11.001.
- Reikerås O. Immune depression in musculoskeletal trauma. *Inflamm Res*. 2010 Jun;59(6):409-14. doi: 10.1007/s00011-010-0167-7. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20148282.
- Relja B, Mörs K, Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018 Jun;44(3):301-316. doi: 10.1007/s00068-018-0962-3. Epub 2018 May 4. PMID: 29728738; PMCID: PMC6002466.
- Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*. 2011 Feb;135(2):182-9. doi: 10.1309/AJCP1MFYINQLECV2. PMID: 21228358.
- Richter K, Sagawe S, Hecker A, Küllmar M, Askevold I, Damm J, Heldmann S, Pöhlmann M, Ruhrmann S, Sander M, Schlüter KD, Wilker S, König IR, Kummer W, Padberg W, Hone AJ, McIntosh JM, Zakrzewicz AT, Koch C, Grau V. C-Reactive Protein Stimulates Nicotinic Acetylcholine Receptors to Control ATP-Mediated Monocytic Inflammasome Activation. *Front Immunol*. 2018 Jul 30;9:1604. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01604.
- Ren B, Zou G, Huang Y, Xu G, Xu F, He J, Zhu H, Yu P. Serum levels of HSP70 and other DAMP proteins can aid in patient diagnosis after traumatic injury. *Cell Stress Chaperones*. 2016 Jul;21(4):677-86. doi: 10.1007/s12192-016-0694-4. Epub 2016 May 2. PMID: 27137634; PMCID: PMC4908000.



- Rendeki S, Molnar TF. Pulmonary contusion. *J Thorac Dis.* 2019;11:S141eS151. DOI: 10.21037/jtd.2018.11.53.
- Reuter M. Trauma of the chest. *Eur Radiol.* 1996;6:707e716. DOI: 10.1007/BF00187678.
- Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb;135(2):182-9. doi: 10.1309/AJCP1MFYINQLECV2. PMID: 21228358.
- Rizoli S, Nascimento B Jr, Key N, Tien HC, Muraca S, Pinto R, Khalifa M, Plotkin A, Callum J. Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. *J Trauma.* 2011 Nov;71(5 Suppl 1):S441-7. doi: 10.1097/TA.0b013e318232e688. PMID: 22072001.
- Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care.* 2005 Feb;11(1):10-7. DOI: 10.1097/00075198-200502000-00003.
- Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Jan;9(1):13-23. doi: 10.1038/nrrheum.2012.143. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945591; PMCID: PMC3648987.
- Rocksén D, Gryth D, Druid H, Gustavsson J, Arborelius UP. Pathophysiological effects and changes in potassium, ionised calcium, glucose and haemoglobin early after severe blunt chest trauma. *Injury.* 2012 May;43(5):632-7. doi: 10.1016/j.injury.2010.10.002. Epub 2010 Dec 4. PMID: 21130436.
- Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Treffler SI, Solé-Violán J, Cordero L, Vidaur L, Estella Á, Pozo Laderas JC, Socias L, Vergara JC, Zaragoza R, Bonastre J, Guerrero JE, Suberviola B, Cilloniz C, Restrepo MI, Martín-Loeches I; SEMICYUC/GETGAG Working Group. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect.* 2016 Feb;72(2):143-51. doi: 10.1016/j.jinf.2015.11.007. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26702737.
- Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018 Aug 13;18(4):e27. DOI: 10.4110/in.2018.18.e27.
- Rubel C, Fernández GC, Dran G, Bompadre MB, Isturiz MA, Palermo MS. Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis. *J Immunol.* 2001 Feb 1;166(3):2002-10. doi: 10.4049/jimmunol.166.3.2002.
- Rubel C, Gómez S, Fernández GC, Isturiz MA, Caamaño J, Palermo MS. Fibrinogen-CD11b/CD18 interaction activates the NF-kappa B pathway and delays apoptosis in human neutrophils. *Eur J Immunol.* 2003 May;33(5):1429-38. doi: 10.1002/eji.200323512.

- Sakran JV, Michetti CP, Sheridan MJ, Richmond R, Waked T, Aldaghlis T, Rizzo A, Griffen M, Fakhry SM. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug;73(2):413-8; discussion 418. doi: 10.1097/TA.0b013e31825ff5b7. PMID: 22846948.
- Salari S, Seibert T, Chen YX, Hu T, Shi C, Zhao X, Cuerrier CM, Raizman JE, O'Brien ER. Extracellular HSP27 acts as a signaling molecule to activate NF- $\kappa$ B in macrophages. *Cell Stress Chaperones.* 2013 Jan;18(1):53-63. doi: 10.1007/s12192-012-0356-0. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22851137; PMCID: PMC3508120.
- Santucci CA, Purcell TB, Mejia C. Leukocytosis as a predictor of severe injury in blunt trauma. *West J Emerg Med.* 2008 May;9(2):81-5. PMID: 19561712; PMCID: PMC2672249.
- Sassoon CSH, Light RW, O'Hara VS, et al. Iatrogenic pneumothorax: etiology and morbidity. *Respiration.* 1992;59:215e220. DOI: 10.1159/000196061.
- Sathe PM, Patwa UD. D Dimer in acute care. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014 Jul;4(3):229-32. doi: 10.4103/2229-5151.141435. PMID: 25337485; PMCID: PMC4200549.
- Sattar Z, Lora A, Jundi B, Railwah C, Geraghty P. The S100 Protein Family as Players and Therapeutic Targets in Pulmonary Diseases. *Pulm Med.* 2021 Jun 18;2021:5488591. doi: 10.1155/2021/5488591. PMID: 34239729; PMCID: PMC8214497.
- Schreiber MA, Differding J, Thorborg P, Mayberry JC, Mullins RJ. Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma.* 2005 Mar;58(3):475-80; discussion 480-1. doi: 10.1097/01.ta.0000153938.77777.26. PMID: 15761339.
- Seitz DH, Perl M, Liener UC, Tauchmann B, Braumüller ST, Brückner UB, Gebhard F, Knöferl MW. Inflammatory alterations in a novel combination model of blunt chest trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2011 Jan;70(1):189-96. doi: 10.1097/TA.0b013e3181d7693c.
- Секулић С. Плућне болести. Београд: *Elit-Medica*; 2000.
- Секулић С. Плућне болести. У: Д. Болести плућа удружене с инфекцијама. Београд: *Elit-Medica*; 2000. P. 283-92
- Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, editors. *Sabiston and Spencer Surgery of the Chest.* 9th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
- Sharma A, Jindal P. Principles of diagnosis and management of traumatic pneumothorax. *J Emergencies, Trauma, Shock.* 2008;1:34e41. DOI: 10.4103/0974-2700.41789
- Shelat VG. Role of inflammatory indices in management of hepatocellular carcinoma-neutrophil to lymphocyte ratio. *Ann Transl Med.* 2020 Aug;8(15):912. doi: 10.21037/atm-2020-90. PMID: 32953712; PMCID: PMC7475436.

- Shi Y. Caught red-handed: uric acid is an agent of inflammation. *J Clin Invest*. 2010 Jun;120(6):1809-11. doi: 10.1172/JCI43132. Epub 2010 May 24. PMID: 20501951; PMCID: PMC2877961.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003; 425:516–521. [PubMed: 14520412]
- Shi Y, Galusha SA, Rock KL. Cutting edge: elimination of an endogenous adjuvant reduces the activation of CD8 T lymphocytes to transplanted cells and in an autoimmune diabetes model. *J Immunol*. 2006 Apr 1;176(7):3905-8. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.3905. PMID: 16547223.
- Silva CR, Melo BMS, Silva JR, Lopes AH, Pereira JA, Cecilio NT, Berlink J, Souza GG, Lucas G, Vogl T, Cunha FQ, Alves-Filho JC, Cunha TM. S100A9 plays a pivotal role in a mouse model of herpetic neuralgia via TLR4/TNF pathway. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:353-362. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.033. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32243898.
- Simon BJ, Cushman J, Barraco R, et al. Pain management guidelines for blunt thoracic trauma. *J Trauma*. 2005;59:1256e1267. DOI: 10.1097/01.ta.0000178063.77946.f5.
- Sirmali M, Türüt H, Topçu S, Gülhan E, Yazici U, Kaya S, Taştepe I. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Jul;24(1):133-8. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00256-2. PMID: 12853057.
- Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol*. 2001 Sep 1;167(5):2887-94. doi: 10.4049/jimmunol.167.5.2887.
- Smith RM. Immunity, trauma and the elderly. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1401-4. DOI: 10.1016/j.injury.2007.09.013. Epub 2007 Nov 28.
- Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):1002-7. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.011. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22682085.
- Soulaiman SE, Dopa D, Raad AT, Hasan W, Ibrahim N, Hasan AY, Sulaiman HA, Darwich M. Cohort retrospective study: the neutrophil to lymphocyte ratio as an independent predictor of outcomes at the presentation of the multi-trauma patient. *Int J Emerg Med*. 2020 Feb 4;13(1):5. doi: 10.1186/s12245-020-0266-3. PMID: 32019485; PMCID: PMC7001256.

- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID: PMC5908901.
- Straatman J, Harmsen AM, Cuesta MA, Berkhof J, Jansma EP, van der Peet DL. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 15;10(7):e0132995. doi: 10.1371/journal.pone.0132995. PMID: 26177542; PMCID: PMC4503561.
- Su WT, Wu SC, Chou SE, Huang CY, Hsu SY, Liu HT, Hsieh CH. Higher Mortality Rate in Moderate-to-Severe Thoracoabdominal Injury Patients with Admission Hyperglycemia Than Nondiabetic Normoglycemic Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 25;16(19):3562. doi: 10.3390/ijerph16193562. PMID: 31557789; PMCID: PMC6801625.
- Subhani SS, Muzaffar MS, Siddiqui FR. Blunt thoracic trauma an analysis of 264 patients in Rawalpindi, Pakistan. *J Pakistan. J Pak Med Assoc.* 2014 Apr;64 (4):375-8.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Mar;7(3):210-7. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70052-X. PMID: 17317602.
- Taniguchi M, Nakada TA, Shinozaki K, Mizushima Y, Matsuoka T. Association between increased blood interleukin-6 levels on emergency department arrival and prolonged length of intensive care unit stay for blunt trauma. *World J Emerg Surg.* 2016 Jan 25;11:6. doi: 10.1186/s13017-016-0063-8. PMID: 26816526; PMCID: PMC4727350.
- Tekzcın MA. The Relationship Between Primary Spontaneous Pneumothorax and Neutrophil/lymphocyte ratio. *Turkthoracicj.* Doi: 105152/TurkThoraciJ.2019.194
- Tekin YK. Are Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Associated with Mortality in Pediatric Trauma Patients? A Retrospective Study. *Rambam Maimonides Med J.* 2019 Oct 29;10(4). DOI: 10.5041/RMMJ.10376.
- Temiz A, Ersözlü S. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio and postoperative mortality in elderly patients with hip fracture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019 Jan;25(1):71-74. DOI: 10.5505/tjtes.2018.94572.
- Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, Villanueva E, Haji K, Botha J. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care.* 2012 Apr;27(2):153-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.06.011. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21855283.

- Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Feb;159(2):209-225. doi: 10.1007/s00701-016-3046-3. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27957604; PMCID: PMC5241347.
- The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012 Jun 20;307(23):2526-33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- Thivaharan Y, Dayapala A, Thanushan M. A case of early pulmonary embolism following blunt trauma to chest and a long bone fracture: a case report. *Egypt J Forensic Sci*. 2023;13(1):9. doi: 10.1186/s41935-023-00327-4. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36712698; PMCID: PMC9869291.
- Tran HV, Gore JM, Darling CE, Ash AS, Kiefe CI, Goldberg RJ. Hyperglycemia and risk of ventricular tachycardia among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Oct 19;17(1):136. DOI: 10.1186/s12933-018-0779-8.
- Traxler D, Lainscak M, Simader E, Ankersmit HJ, Jug B. Heat shock protein 27 acts as a predictor of prognosis in chronic heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2017 Oct;473:127-132. doi: 10.1016/j.cca.2017.08.028. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844461.
- Tsai YM, Lin KH, Huang TW, Chen CY, Hong ZJ, Hsu SD. Outcomes of Patients with Blunt Chest Trauma Encountered at Emergency Department and Possible Risk Factors Affecting Mortality. *J Med Sci* 2017;37(3):97-101 doi: 10.4103/jmedsci.jmedsci\_123\_16.
- Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1346-57. doi: 10.1016/j.injury.2007.08.041. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18048039.
- Unsworth A, Curtis K, Asha SE. Treatment for blunt chest trauma and their impact on patient outcomes and health service delivery. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015 Feb 8; 23:17 DOI: 10.1186/s13049-015-0091-5.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1996-2003. doi: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36. PMID: 16715031.
- Van Griensven M. Cytokines as biomarkers in polytraumatized patients. *Unfallchirurg*. 2014 Aug;117(8):699-702. German. doi: 10.1007/s00113-013-2543-6. PMID: 25116012.

- Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, Ungaro R, Davis R, Cuenca AG, Gentile LF, Nacionales DC, Cuenca AL, Bihorac A, Leeuwenburgh C, Lanz J, Baker HV, McKinley B, Moldawer LL, Moore FA, Efron PA. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Jan;76(1):21-9; discussion 29-30. doi: 10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5. PMID: 24368353; PMCID: PMC4310749.
- Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep;38:68-76. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.011. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26188130.
- Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1311-8. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01.
- Villegas MI, Hennessey RA, Morales CH, et al. Risk factors associated with the development of post-traumatic retained hemothorax. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2011;37:583e589. DOI: 10.1007/s00068-010-0064-3
- Virgós Señor B, Nebra Puertas AC, Sánchez Polo C, Broto Civera A, Suárez Pinilla MA. Marcadores pronósticos en los pacientes con traumatismo torácico cerrado [Predictors of outcome in blunt chest trauma]. *Arch Bronconeumol.* 2004 Nov;40(11):489-94. Spanish. PMID: 15530340.
- Visser T, Hietbrink F, Groeneveld KM, Koenderman L, Leenen LP. Isolated blunt chest injury leads to transient activation of circulating neutrophils. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2011 Apr;37(2):177-84. doi: 10.1007/s00068-010-0041-x. Epub 2010 Jul 27. PMID: 21837259; PMCID: PMC3150797.
- Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol.* 2018 Jun 15;9:1330. doi: 10.3389/fimmu.2018.01330. PMID: 29963048; PMCID: PMC6013556.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23375419.

- Wang X, Wei Y, Xiao H, Liu X, Zhang Y, Han G, Chen G, Hou C, Ma N, Shen B, Li Y, Egwuagu CE, Wang R. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol*. 2016 Jun;46(6):1343-50. doi: 10.1002/eji.201546095. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27019190.
- Wang L, Zhou Z, Tian X, Wang H, Yang D, Hao Y, Shi Z, Lin M, Wang Z, Zheng D, Tu M, Zi W, Xu G, Liu X. Impact of Relative Blood Glucose Changes on Mortality Risk of Patient with Acute Ischemic Stroke and Treated with Mechanical Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan;28(1):213-219. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.036.
- Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):950-7. doi: 10.1097/00003246-200004000-00007. PMID: 10809265.
- Weigeldt M, Paul M, Schulz-Drost S, et al. Anesthesia, ventilation and pain treatment in thoracic trauma. *Unfallchirurg*. 2018;121(8):634–41. DOI: 10.1007/s00113-018-0523-6.
- Weissenbach J, Chernajovsky Y, Zeevi M, Shulman L, Soreq H, Nir U, Wallach D, Perricaudet M, Tiollais P, Revel M. Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Dec;77(12):7152-6. doi: 10.1073/pnas.77.12.7152. PMID: 6164058; PMCID: PMC350459.
- Wells BJ, Roberts DJ, Grondin S, Navsaria PH, Kirkpatrick AW, Dunham MB, Ball CG. To drain or not to drain? Predictors of tube thoracostomy insertion and outcomes associated with drainage of traumatic hemothoraces. *Injury*. 2015 Sep;46(9):1743-8. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.032. Epub 2015 May 7. PMID: 25983221.
- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024. PMID: 29096812.
- Wijffels MME, Prins JTH, Polinder S, et al. Early fixation versus conservative therapy of multiple, simple rib fractures (FixCon): protocol for a multicenter randomized controlled trial. *World J Emerg Surg*. 2019;14:38. DOI: 10.1186/s13017-019-0258-x.
- Wirtz MR, Baumann HM, Klinkspoor JH, Goslings JC, Juffermans NP. Viscoelastic Testing in Trauma. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Jun;43(4):375-385. doi: 10.1055/s-0037-1598057. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28364737.
- Wilson H, Ellsmere J, Tallon J, et al. Occult pneumothorax in the blunt trauma patient: tube thoracostomy or observation? *Injury*. 2009;40:928e931. DOI: 10.1016/j.injury.2009.04.005.

- Winkelmann M, Butz AL, Clausen JD, Blosser RD, Zeckey C, Weber-Spickschen S, Mommsen P. Admission blood glucose as a predictor of shock and mortality in multiply injured patients. *SICOT-J*. 2019;5:17. doi: 10.1051/sicotj/2019015
- Wojtaszek M, Staśkiewicz G, Torres K, Jakubowski K, Rącz O, Cipora E. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014 Apr-Jun;46(2):78-82. doi: 10.5603/AIT.2014.0015. PMID: 24858965.
- Wood HF, McCarty M, Slater RJ. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. V. Physical-chemical properties of the C-reactive protein crystallized by a modified technique. *J Exp Med*. 1954 Jul 1;100(1):71-9. doi: 10.1084/jem.100.1.71. PMID: 13163339; PMCID: PMC2136363.
- Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133057. doi: 10.1371/journal.pone.0133057. PMID: 26192602; PMCID: PMC4507991.
- Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Front Immunol*. 2018 Jan 5;8:1908. doi: 10.3389/fimmu.2017.01908. PMID: 29379499; PMCID: PMC5770888.
- Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*. 1998 Jan 15;101(2):311-20. DOI: 10.1172/JCI1368.
- Xu J, Li S, Lui KY, Song X, Hu X, Cao L, Zhu Y, Huang F, Lin X, Cai C. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential predictor of poor prognosis in adult patients with trauma and traumatic brain injury. *Front Surg*. 2022 Aug 23;9:917172. doi: 10.3389/fsurg.2022.917172. PMID: 36081584; PMCID: PMC9445209.
- Yadollahi M, Arabi AH, Mahmoudi A, et al. Blunt thoracic injury mortality and clinical presentation. *Trauma Mon*. 2018;23. DOI: 10.5812/traumamon.13079.
- Yakovlev S, Mikhailenko I, Cao C, Zhang L, Strickland DK, Medved L. Identification of VLDLR as a novel endothelial cell receptor for fibrin that modulates fibrin-dependent transendothelial migration of leukocytes. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):637-44. doi: 10.1182/blood-2011-09-382580.
- Yakovlev S, Medved L. Effect of fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products on transendothelial migration of leukocytes. *Thromb Res*. 2018 Feb;162:93-100. doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.007.



- Yan I, Schwarz J, Lücke K, Schumacher N, Schumacher V, Schmidt S, Rabe B, Saftig P, Donners M, Rose-John S, Mittrücker HW, Chalaris A. ADAM17 controls IL-6 signaling by cleavage of the murine IL-6R $\alpha$  from the cell surface of leukocytes during inflammatory responses. *J Leukoc Biol.* 2016 May;99(5):749-60. doi: 10.1189/jlb.3A0515-207R. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561568.
- Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 2010 Jul-Aug;52(4):400-3. PMID: 21043386.
- Yin D, Lu J, Wang J, Yan B, Zheng Z. Analysis of the therapeutic effect and prognosis in 86 cases of rib fractures and atelectasis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jan 28;16(1):86. DOI: 10.1186/s13018-021-02221-y.
- Younan D, Richman J, Zaky A, Pittet JF. An Increasing Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Trajectory Predicts Organ Failure in Critically-Ill Male Trauma Patients. An Exploratory Study. *Healthcare (Basel).* 2019 Mar 14;7(1):42. doi: 10.3390/healthcare7010042. PMID: 30875769; PMCID: PMC6473512.
- Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013 Feb;100(3):322-9. doi: 10.1002/bjs.9008. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23203918.
- Yu H, Isaacson AJ, Burke CT. Management of traumatic hemothorax, retained hemothorax, and other thoracic collections. *Curr Trauma Rep.* 2017;3: 181e189. DOI: 10.1007/s40719-017-0101-3.
- Yuasa M, Mignemi NA, Nyman JS, Duvall CL, Schwartz HS, Okawa A, Yoshii T, Bhattacharjee G, Zhao C, Bible JE, Obremskey WT, Flick MJ, Degen JL, Barnett JV, Cates JM, Schoenecker JG. Fibrinolysis is essential for fracture repair and prevention of heterotopic ossification. *J Clin Invest.* 2015 Aug 3;125(8):3117-31. doi: 10.1172/JCI80313. Epub 2015 Jul 27. Erratum in: *J Clin Invest.* 2015 Sep;125(9):3723.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.
- Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009 May;40(5):519-35. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0348TR. Epub 2008 Oct 31.

- Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, Treiber M, Wartmann T, Regnér S, Thorlacius H, Saur D, Weirich G, Yoshimura A, Halangk W, Mizgerd JP, Schmid RM, Rose-John S, Algül H. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):1019-31. doi: 10.1172/JCI64931. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23426178; PMCID: PMC3582130.
- Zhang LD, Liu HB, Li YN, Ma HM, Liu YB, Wang MY. Correlation analysis between plasma D-dimer levels and orthopedic trauma severity. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Sep;125(17):3133-6. PMID: 22932194.
- Zhao XH, Zhang Y, Liang ZY, Zhang SY, Yu WQ, Huang FF. Full Airway Drainage by Fiber Bronchoscopy Through Artificial Airway in the Treatment of Occult Traumatic Atelectasis. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):1061-6. DOI: 10.1007/s12262-014-1145-z. Epub 2014 Jul 23.
- Zinoune L, Darar C, Aichouni N, Nasri S, Skiker I, El Ouafi N, Bazid Z. Early bilateral pulmonary embolism following a moderate blunt chest trauma: A case report. *Radiol Case Rep*. 2021 Dec 28;17(3):759-762. doi: 10.1016/j.radcr.2021.12.003. PMID: 35003476; PMCID: PMC8718493.

## Биографија аутора

Милорад Т. Павловић је рођен 17. 07. 1976. год. у Нишу. Основну школу и Гимназију „Светозар Марковић“ похађао је и завршио у Нишу са одличним успехом. Носилац је „Вукове дипломе“ у основној школи. Медицински факултет Универзитета у Нишу завршио је 2005. године са просечном оценом 9,78 (9 и 78/100) и оценом 10 (десет) на дипломском испиту. У току студија на Медицинском факултету четири године је био демонстратор на предмету физиологија. Пре пријема у стални радни однос волонтирао је три године на Клиници за општу хирургију КЦ Ниш где је савладао хируршке вештине из области: опште, пластичне, васкуларне и ендокрине хирургије са хирургијом дојке. По пријему у стални радни однос на Клиници за општу хирургију КЦ Ниш одобрена му је специјализација из Грудне хирургије. Специјализацију из Грудне хирургије завршио је у Институту за плућне болести Војводине у Сремској Каменици 2015. године са највишом оценом 5 (пет) на Специјалистичком испиту. У току специјализације провео је 4 године на Клиници за грудну хирургију Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици и по 6 месеци на Клиници за кардиохирургију Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици и на Одељењу за хирургију једњака Прве хирушке Клинике КЦ Србије у Београду. По завршетку специјализације, 2016. године био је на краћем усавршавању из области видео-асистиране торакоскопске хирургије (VATS) у *Institut Mutualiste Montsouris* у Паризу на Клиници за грудну хирургију код проф. др *Dominique Gossot*-а. Аутор је и коаутор више научних радова у домаћим и међународним научним часописима и предавач по позиву на више домаћих и међународних конгреса.

У сталном је радном односу као специјалиста грудне хирургије на Клиници за грудну хирургију УКЦ Ниш и ради као клинички асистент на Медицинском факултету у Нишу за ужу научну област Хирургија – наставна база Клиника за грудну хирургију Универзитетски клинички центар Ниш.

Председник је стрељачког клуба „Ниш 1881“. Члан је „Сафари клуба“ у Нишу и активно се бави практичним стрељаштвом (*IPSC*). Ловац је, члан ловачког удружења „Хајдук Вељко Петровић-1896 – Неготин“ у Неготину и ловачког удружења „Књажевац“ из Књажевца. Војни рок је одслужио у 63. Падобранској бригади у Нишу.

Ожењен је и отац је две девојчице.

# ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом:

## **БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ ПЛЕУРОПУЛМОНАЛНИХ КОМПЛИКАЦИЈА НАКОН ПРЕЛОМА РЕБАРА У ТУПОЈ ТРАУМИ ГРУДНОГ КОША**

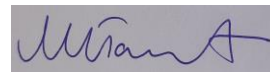
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:



---

Др Милорад Павловић

# ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

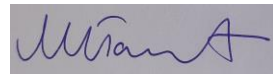
Наслов дисертације:

**БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ ПЛЕУРОПУЛМОНАЛНИХ  
КОМПЛИКАЦИЈА НАКОН ПРЕЛОМА РЕБАРА У ТУПОЈ ТРАУМИ ГРУДНОГ КОША**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:



---

Др Милорад Павловић

# ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

## **БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ ПЛЕУРОПУЛМОНАЛНИХ КОМПЛИКАЦИЈА НАКОН ПРЕЛОМА РЕБАРА У ТУПОЈ ТРАУМИ ГРУДНОГ КОША**

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

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

**3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**

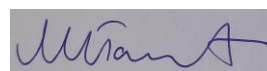
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:



---

Др Милорад Павловић