

Η συσχέτιση IL-6/IL-10 με την βαθμονόμηση βαρύτητας τραύματος(ISS) και η ανίχνευση των προδιαθεσικών παραγόντων στην ανάπτυξη ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων σε πολυτραυματίες ασθενείς νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας που πληρούν τα κριτήρια σήψης.

Λογική:

Το τραύμα είναι η 3η κύρια αιτία θανάτου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες[1]. Σχεδόν οι μισοί θάνατοι μετά από τραύμα, συμβαίνουν ως συνέπεια της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού που οδηγεί σε Σύνδρομο Συστημικής Φλεγμονώδους Απόκρισης (SIRS) και Πολυοργανική Ανεπάρκεια (MOF) [2]. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και την έκκριση κυτοκινών που προκαλείται από την ιστική βλάβη [3]. Αυτή η αντίδραση είναι γνωστή ως «πρώτο χτύπημα». Η πρώιμη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6 συμβάλλει στην ανάπτυξη ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων [4]. Αργότερα, απελευθερώνονται αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-10, με αποτέλεσμα την ανοσοκαταστολή και την ευαισθησία του οργανισμού σε λοιμώξεις και σηπτικές επιπλοκές [5]. Τα επίπεδα των κυτοκινών και ιδιαίτερα η αναλογία IL-6/IL-10 έχει μεγάλη επίδραση στην έκβαση των πολυτραυματιών[6]. Κατά τη διάρκεια της παραμονής ενός πολυτραυματία στο νοσοκομείο, οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής, μπορεί να θεωρηθεί ως «επιπρόσθετο χτύπημα» προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτό το «δεύτερο χτύπημα» που προκαλείται από την IL-6 μπορεί να επιδεινώσει το SIRS και τη δυσλειτουργία των οργάνων [7]. Αν και η προγνωστική αξία της IL-6 όσον αφορά τις μετατραυματικές επιπλοκές τις πρώτες 24 ώρες έχει ερευνηθεί διεξοδικά, η αναγκαιότητα για εκτενέστερη έρευνα της IL-10 σε ασθενείς που εισάγονται σε ΜΕΘ και επιπλέκονται με σήψη εξακολουθεί να υπάρχει[8].

Υπόθεση:

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει την προγνωστική αξία της κυτοκίνης IL-10 για την εξέλιξη σε πολυοργανική ανεπάρκεια πολυτραυματιών (**MOF**), που έχουν εισαχθεί σε ΜΕΘ και πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για σήψη καθώς και την συσχέτιση μεταξύ της κυτοκίνης IL-10 με το Sequential Organ Failure Assessment (**SOFA**) Score.

Σκοπός:

- Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης θα είναι η συσχέτιση των επιπέδων IL-10 πολυτραυματιών ασθενών εισηγμένων στην ΜΕΘ και πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για σήψη με το Sequential Organ Failure Assessment (**SOFA**) Score.
- Ο δευτερεύον στόχος θα είναι η διερεύνηση των διακυμάνσεων των επιπέδων IL-10 στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Υλικά και μέθοδοι:

- Οι πολυτραυματίες που θα εισάγονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Ιδρύματός μας (Γενικό Νοσοκομείο ΚΑΤ – Κέντρο Τραύματος Επιπέδου Α) θα μελετηθούν προδρομικά.

- Θα εγγραφούν σκελετικά ώριμοι ασθενείς, άνω των 16 ετών που φτάνουν στο νοσοκομείο εντός 3 ωρών από τον τραυματισμό, με ISS >20 χωρίς θωρακικό τραύμα ή ISS>40 με θωρακικό τραύμα, και πληρούν τα κριτήρια για σήψη κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ.
- Θα αποκλείονται άτομα με εγκεφαλική βλάβη, ανοσοανεπάρκεια, αυτοάνοσες διαταραχές, εγκυμοσύνη ή ιστορικό κακοήθειας.
- Οι πρώτοι 60 ασθενείς που πληρούν αυτά τα κριτήρια θα εγγραφούν στη μελέτη και θα ληφθεί γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από τους ασθενείς ή τους πλησιέστερους συγγενείς.
- Θα καταγραφούν λεπτομέρειες σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τον μηχανισμό τραυματισμού, όλους τους σχετικούς τραυματισμούς και θα καθοριστεί η βαθμολογία σοβαρότητας τραυματισμού (ISS).
- Κατά την εγγραφή των ασθενών θα ληφθούν δείγματα αίματος και θα μετρηθούν IL-10, Lactate, CPK, CRP, ESR και WBC. Πρόσθετα δείγματα θα συλλεχθούν στις 24 ώρες, 48 ώρες, 72 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς..
- WBC, CRP, ESR και Lactate θα λαμβάνονται καθημερινά, μέχρι και το εξιτήριο του ασθενούς.
- Όλα τα δείγματα αίματος θα διατηρηθούν στους -70ο και η ανάλυση αίματος για τα επίπεδα IL-10 θα πραγματοποιηθεί από τον ίδιο ερευνητή, με χρήση ELISA.

Στατιστική ανάλυση:

Θα υπολογίσουμε τον συντελεστή συσχέτισης «r» για να εκτιμήσουμε τη σχέση μεταξύ SOFA και IL-10. Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί ανάλυση «Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δέκτη» (ROC) για τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας της IL-10 ως προς τη συχνότητα εμφάνισης CARS σε ασθενείς με σήψη. Μια τιμή p δύο όψεων <0,05 θα θεωρείται σημαντική. Θα χρησιμοποιηθεί μια καμπύλη μεταβολής IL-10 (ιστόγραμμα/πολύγωνο συχνότητας) που θα καταδεικνύει τις διακυμάνσεις της IL-10 κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Rhee P, Joseph B, Pandit V, Aziz H, Vercruyssen G, Kulvatunyou N, et al. Increasing trauma deaths in the United States. *Annals of Surgery*. 2014;260(1):13-21.
2. Giannoudis, P.V., Hildebrand, F. and Pape, H.C. (2004) 'Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86(3), pp. 313–323. doi: 10.1302/0301-620x.86b3.15035.

3. Pape, H.-C., Schmidt, R.E., Rice, J., van Griensven, M., Gupta, R. das, Krettek, C. and Tscherne, H. (2004) 'Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: Quantification of the operative burden', *Journal of Orthopaedic Trauma*, 18(Supplement), pp. S24–S31. doi: 10.1097/00005131-200409001-00004.
4. Volpin, G., Cohen, M., Assaf, M., Meir, T., Katz, R. and Pollack, S. (2014) 'Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential Biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients', *International Orthopaedics (SICOT)*, 38(6), pp. 1303–1309. doi: 10.1007/s00264-013-2261-2.
5. Easton, R. and Balogh, Z.J. (2014) 'Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: A systematic review', *Injury*, 45(6), pp. 934–941. doi: 10.1016/j.injury.2013.12.002.
6. Sapan HB, et al.(2016) 'Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma.' *Int J Burns Trauma*. 2016. PMID: 27335696,
7. Tschoeke, S.K., Hellmuth, M., Hostmann, A., Ertel, W. and Oberholzer, A. (2007) 'The early Second hit in trauma management Augments the Proinflammatory immune response to multiple injuries', *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 62(6), pp. 1396–1404. doi: 10.1097/ta.0b013e318047b7f0.
8. Z Qiao et al (2017), 'Using IL-6 concentrations in the firsts 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis', *Eur J Trauma Emerg Surg*, doi:10.1007/s00068-017-0880-9

Επιβλέποντες: Σπυρίδων Πνευματικός

Ιωάννης Βλάμης

Βασίλειος Νικολάου

Υποψήφιος Διδάκτωρ: Δημήτρης Σαρρής

Διευθυντής ΜΕΘ: Ιωάννης Αλαμάνος

The association of IL-6/IL-10 with the Injury Severity Score (ISS) and the detection of predisposing factors in the development of multiple organ failure in polytrauma patients admitted to intensive care units and who meet the criteria for sepsis.

Rationale:

Trauma is the 3rd leading cause of death overall, across all age groups [1]. Almost half of deaths after trauma occur as a consequence of aberrant activation of immunoinflammatory mechanisms leading to Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and Multiple Organ Failure (MOF) [2]. These mechanisms include acute inflammation cells activation and secretion of cytokines triggered by tissue damage [3]. This reaction is known as “first hit”. The early release of pro-inflammatory cytokines such as IL- 6, contribute to the development of multiple organ failure [4]. Later, anti-inflammatory mediators such as IL-10 are released, inducing immunosuppression and leading to Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome(CARS) with susceptibility to infection and septic complications [5]. The pattern of cytokine levels and especially the IL-6/IL-10 ratio has a great impact on the outcome of polytrauma patients [6]. During hospital stay, any therapeutic attempt including surgery may be regarded as an “additional hit” causing an excessive inflammatory reaction. This second hit mediated by IL-6 can worsen SIRS and organ dysfunction [7]. Although the usefulness of IL-6 as a predictive value of post-traumatic complications the first 24h has been thoroughly researched for, the necessity for more research regarding IL-10 in patients admitted in ICU’s and complicated with sepsis for the prediction of complications and mortality is still existent [8].

Hypothesis:

The aim of this study is to assess the predictive value of IL-10 for the development of MOF in polytrauma patients admitted in the ICU meeting the diagnostic criteria of sepsis, and investigate its correlation with the Sequential Organ Failure Assessment (**SOFA**) Score.

Objective:

- The primary objective of the study will be to correlate serum levels IL-10 in polytrauma patients admitted in ICU and meet the diagnostic criteria of sepsis with Sequential Organ Failure Score Assessment Score (SOFA).

- The secondary outcome will be to investigate patient's IL-10 serum level fluctuations during their hospitalization.

Materials and Methods:

- Polytraumatized patients accepted at the Emergency Department of our Institution (KAT General Hospital– Level A Trauma center) will be prospectively studied.
- Skeletally mature patients over 16 years arriving at hospital within 3 hours from injury time, with either ISS >20 without thoracic trauma or ISS>40 with thoracic trauma and meeting the criteria for sepsis during their ICU stay will be enrolled.
- Those with brain injury, immunodeficiency, autoimmune disorders, pregnancy or history of malignancy will be excluded.
- The first 60 patients fulfilling these criteria will be enrolled in the study and written informed consent will be obtained from the patients or next of kin.
- Details concerning the age, gender, the mechanism of injury and all associated injuries will be recorded, and the Injury Severity score (ISS) determined.
- On enrollment blood samples will be obtained and IL-10, lactate, CPK, CRP, ESR and WBC will be measured. Additional samples will be collected at 0h, 24h, 48h, 72h .
- WBC, CRP, ESR and lactate will be obtained daily, until patient's discharge.
- All blood samples will be kept at -70° and blood analysis for IL-10 levels will be carried out by the same investigator, using ELISA.

Statistical analysis:

We will calculate correlation coefficient r to assess the relationship between SOFA and IL-10. In addition, a "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analysis will be performed to calculate the sensitivity and specificity of IL-10 towards the incidence CARS in patients with sepsis. A two sided p -value <0.05 will be considered to be significant. An IL-10 variation curve (histogram/frequency polygon) will be prepared demonstrating IL-10 fluctuations during patient's hospitalization.

References:

1. Rhee P, Joseph B, Pandit V, Aziz H, Vercruyssen G, Kulvatunyou N, et al. Increasing trauma deaths in the United States. *Annals of Surgery*. 2014;260(1):13-21.
2. Giannoudis, P.V., Hildebrand, F. and Pape, H.C. (2004) 'Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma', *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86(3), pp. 313–323. doi: 10.1302/0301-620x.86b3.15035.
3. Pape, H.-C., Schmidt, R.E., Rice, J., van Griensven, M., Gupta, R. das, Krettek, C. and Tscherne, H. (2004) 'Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: Quantification of the operative burden', *Journal of Orthopaedic Trauma*, 18(Supplement), pp. S24–S31. doi: 10.1097/00005131-200409001-00004.
4. Volpin, G., Cohen, M., Assaf, M., Meir, T., Katz, R. and Pollack, S. (2014) 'Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential Biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients', *International Orthopaedics (SICOT)*, 38(6), pp. 1303–1309. doi: 10.1007/s00264-013-2261-2.
5. Easton, R. and Balogh, Z.J. (2014) 'Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: A systematic review', *Injury*, 45(6), pp. 934–941. doi: 10.1016/j.injury.2013.12.002.
6. Sapan HB, et al.(2016) 'Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma.' *Int J Burns Trauma*. 2016. PMID: 27335696,
7. Tschoeke, S.K., Hellmuth, M., Hostmann, A., Ertel, W. and Oberholzer, A. (2007) 'The early Second hit in trauma management Augments the Proinflammatory immune response to multiple injuries', *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 62(6), pp. 1396–1404. doi: 10.1097/ta.0b013e318047b7f0.
8. Z Qiao et al (2017), 'Using IL-6 concentrations in the firsts 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis', *Eur J Trauma Emerg Surg*, doi:10.1007/s00068-017-0880-9

Supervisors: Spyridon Pnevmatikos

Ioannis Vlamis

Vasileios Nikolaou

PhD Candidate: Dimitris Sarris

