

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“-СКОПЈЕ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ



Д-Р. ДАНИЕЛА ВЕЛЕСКА-СТЕВКОВСКА

ПЕРИОПЕРАТИВНО ОДНЕСУВАЊЕ НА
КОМПЛЕМЕНТ СИСТЕМОТ, АКУТНИТЕ ФАЗНИ
ПРОТЕИНИ И ЦИТОКИНИТЕ ПРИ
ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

- магистерски труд -

Ментор:
Проф.д-р.Владимир Поповски

СКОПЈЕ, 2008

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“-СКОПЈЕ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Д-Р. ДАНИЕЛА ВЕЛЕСКА-СТЕВКОВСКА

ПЕРИОПЕРАТИВНО ОДНЕСУВАЊЕ НА
КОМПЛЕМЕНТ СИСТЕМОТ, АКУТНИТЕ ФАЗНИ
ПРОТЕИНИ И ЦИТОКИНИТЕ ПРИ
ОРАЛНОХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

- магистерски труд-

СКОПЈЕ, 2008

Ментор:
Проф.д-р.Владимир Поповски

АБСТРАКТ

Вовед: Во тек на оралнохируршката интервенција доаѓа до директно оштетување на клетките при што се ослободуваат клеточни медијатори (хистамин, простагландини, брадикинин, серотонин и супстанца P) кои се детектирани од ноцирецепторите локализирали во кожата, мукозите (оралната мукоза) и внатрешните органи. Реакцијата на организмот на стресот е одбранбена, насочена кон зачувување на хомеостазата и е продукт на активноста на централниот нервен систем, автономниот и ендокриниот систем. (преку активација на симпатичниот адренално-медуларен систем (САМС) и хипоталамично-питуитарно-адреналниот систем (ХПАС). Трауматските ноксии во тек на оралнохируршката интервенција придвижуваат низа на различни локални и системски алтерации кај домаќинот. Иницијалниот одговор се карактеризира со рапидна продукција и ослободување на различни ендогени медијатори. Најраниот целуларен настан во трауматизираното ткиво е рапидна активација на макрофагите со секреција на проинфламаторните цитокини IL-1 и TNF- α . TNF- α може да ги индуцира одбранбените и штетните ефекти. Утврдено е дека иницијалната каскада на одговорот на домаќинот е поврзана со промени во микроциркулацијата: зголемена крвна перфузија, зголемен метаболизам, зголемена васкуларна пермеабилност и забрзување на леукоцитното рециркулирање. Системскиот одговор подразбира зголемување на телесната температура, зголемена синтеза на АСТН и кортизол, зголемена продукција на леукоцити (леукоцитоза) и зголемена продукција на акутни фазни протеини.

Цел: Водејќи се според современите научноистражувачки трендови се формулираа и следниве цели на овој труд: Да се определат серумските компоненти на комплементот (C3, C4, C1I), CRP и цитокините IL-1 α , IL-6, TNF- α , INF- α и INF- γ . Да се определи евентуалното влијание на полот и возраста врз имунолошката активност во периоперативниот период. Да се одреди обемот на можното трауматско оштетување при стандардните оралнохируршките процедури како на пример хируршката траума исклучиво врз меко ткиво - мукоза или кумулирана хируршка траума и врз меко и врз коскено ткиво. Да се земе во предвид комплицираноста на изведбата, како и корелацијата меѓу временскиот интервал на траење на интервенцијата и активноста на испитуваните имунолошки параметри. Да се определи корелацијата помеѓу имунолошкото однесување и евентуалните објективни клинички компликации во постоперативниот период.

Материјал и метод: Беа опфатени 40 пациенти на Клиниката за Орална хирургија при Стоматолошкиот Факултет во Скопје каде што се утврди индицираност за оралнохируршка интервенција. Според видот на оралнохируршката интервенција се креираа две групи со по

20 пациенти, пациенти со дијагностицирани импакции и пациенти кај кои беше индицирана мекоткивна хируршка интервенција. Пред хируршката интервенција, 24 часа после истата како и на седмиот ден од оперативната интервенција кај пациентите се регистрираа серумските нивоа на комплемент системот C3, C4, C1I и нивната функционалност, акутните фазни протеини (CRP) и цитокини (IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- α и IFN- γ) со што се добива комплетна слика за активноста на индивидуалниот имунитет. Лабораториските испитувања се извршија на Институтот за хумана имунологија и генетика при Медицинскиот Факултет во Скопје користејќи ги методите на имунонефелометрија за одредување на C3, C4, C1I. Се користеше апаратот **CBNProSpec** од фирмата **DadeBehring** со специјално дизајниран компјутерски софтвер за автоматско одредување на бараните концентрации. За одредување на концентрацијата на цитокините (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN α и γ) се користеше **ELISA** методот и апаратот **Medgenix Diagnostics, Belgium**. За одредување на акутниот фазен протеин CRP се користеше методата на имунотурбидометриски метод и апаратот **BM/Hitachi 704 Boehringer, Mannheim GmbH**.

Резултати и дискусија: Постооперативните вредности на испитуваните групи покажаа статистички значајно зголемување во двете групи, со тоа што кај првата група на испитаници (пациенти со импакции) зголемувањата на постоперативните вредности на испитуваните параметри се со поголем степен. Во однос на разликите меѓу групите статистички значајна разлика постои кај испитуваните параметри C1I, CRP и IFN- α . Времетраењето на интервенцијата, комплицираноста на интервенцијата, степенот на хируршка траума, телесната температура како и локалните постоперативни компликации се поизразени кај првата група на испитаници. Во студијата наидовме на статистички значајна поврзаност на компонентата од комплемент системот со полот на пациентите. Имено, вредноста на комплемент системот C1I (24 часа по интервенцијата) кај мажите значајно е поголема отколку кај жените. Во нашиот испитуван материјал наидовме на податоци кои укажуваат на поврзаност на C3, C4 и TNF- α промените при оралнохируршки интервенции и возраста на пациентите. Исто така, во нашата студија добивме податоци кои укажуваат на средно јака статистички значајна корелација помеѓу времетраењето на хируршката интервенција и промените во серумските нивоа на CRP и IFN- γ како и телесната температура. Во групата на пациенти со импакции, испитаниците се разликуваат меѓу себе само со бројот на остеоотомирани површини што дава дискретен импакт на системските анализирани параметри. (слаба корелација). Локално продуцираните медијатори организмот според своите индивидуални способности успева да ги одржи локално. (to keep them locally-според Bone). Ова претставува добар исход на постоперативниот тек кај испитуваниот примерок. Постои средно јака значајна негативна корелација помеѓу вредностите на IFN- γ предоперативно и манифестацијата на постоперативен тризмус. Постои значајна позитивна статистичка

корелација помеѓу комплемент системот и нарушената функција постоперативно. Постои статистички значајна позитивна корелација помеѓу времетраењето на интервенцијата, комплицираноста на интервенцијата и степенот на хируршка траума со појавата на постоперативните компликации: болка, едем, тризмус, нарушена функција и регионален лимфаденит. (т.е. со степенот на ослободување на локалните цитокини).

Заклучок: Хируршката интервенција причинува имун и акутен фазен одговор, асептична инфламаторна реакција, што универзално ги придружува сите видови на траума. IL-1, TNF и парцијално IL-6 се однесуваат како потентни медијатори на овие одговори. Брзото зголемување на нивоата на комплемент системот, CRP, IL-1 α , TNF- α , IL-6 и IFN- α и IFN- γ постоперативно демонстрираа и докажаа висока сензитивност, такашто може да се потенцира нивната одговорност во системскиот имунолошки одговор на организмот и претставуваат погодни индикатори на тивна траума. Со добиените резултати од нашите испитувани параметри, констатиравме дека е оправдана употребата на дијагностички тестови за одредување на нивоата на CRP и наведените цитокини како ориентири за степен на постоперативна инфламација и претставуваат ефикасни прогностички инструменти во рана дијагноза на постоперативна инфекција. Бенефитите од минимално инвазивната хирургија (како на пример минималната болка, побрз "recovery" и пократок хоспитален тек) можат да се поврзат со намалената цитокинска продукција. Оттука се наметнува и препораката за избор на методите на современата минимално инвазивна хирургија, пред методите на конвенционалната хирургија, во сите оние случаи каде тоа е индицирано.

ABSTRACT

Introduction: In the course of the oral surgical intervention, direct damaging of the cells takes place, which is the reason for the release of cell mediators (histamine, prostaglandin, bradykinin, serotonin and substance P) that are detected by the nociceptors localized in the skin, the mucosae (the oral mucosa) and the viscera. The organism's reaction to the stress is defensive, that is, directed towards maintaining the homeostasis and it is a product of the activity of the central nervous system, the autonomous and the endocrine systems (via the activation of the sympathetic adrenal medullar system (SAMS) and the hypothalamic pituitary adreno-cortical system (HPACS)). During the oral surgical operation, the traumas cause a number of different local and system alterations to the host. The initial response is characterized by rapid production and release of various endogenous mediators. The earliest cellular occurrence in the traumatized tissue is rapid activation of macrophages accompanied by secretion of pro-inflammatory IL-1 and TNF- α . TNF- α can induce defensive and harmful effects. It has been ascertained that the initial cascade of the host's response is connected with fluctuations in microcirculation: increased blood perfusion, increased metabolism, increased vascular permeability and acceleration of leukocyte recirculation. The systematic response means increase in the body temperature, increased synthesis of ACTH and cortisol, increased production of leukocytes and increased production of acute phase proteins.

Objective: In accordance with modern scientific research trends, the following objectives of this work have been formulated: determining the serum components of the complement (C3, C4 C1), CRP and the cytokines IL-1 α , IL-6, TNF- α , INF- α , and INF- γ ; determining the possible sex and age effects on the immunological activity in the peri-operative period; specifying the signs of the possible traumatic damage in the course of standard oral surgical procedures, such as surgical trauma on soft tissue only - mucosa, or cumulated surgical trauma on both soft and bone tissue; taking into account the complexity of the operation, as well as the correlation between the time interval of the intervention and the activity of the examined immunological parameters; determining the correlation between immunological behavior and the possible objective clinical complications throughout the post-operative period.

Material and method: The research was conducted over forty patients at the Clinic of Oral Surgery at the Faculty of Stomatology who had an indication of oral surgical intervention. According to the type of operation, two groups of twenty patients were formed. Namely, patients diagnosed with impaction and patients who had oral surgical intervention on soft tissue. The serum levels of the complement system C3, C4, C11, and their functionality, as well as that of the acute phase proteins (CRP) and cytokines of the patients were registered before the surgical intervention, 24 hours after it, and on the seventh day after it, which enabled the formation of a complete

image of the individual immune system activity. The laboratory research was carried out at the Institute of Human Immunology and Genetics at the Medical Faculty in Skopje, using the immunonephelometry methods for determining C3, C4, C11. The device CBN Prospec by DadeBehring with specially designed computer software was used for automatic determining of the needed concentrations. The ELISA method and the device Medgenix Dianostics, Belgium were used for determining the concentration of the cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- α and γ). The immunoturbidometric method and the device BM/Hitachi 704 Boehringer, Mannheim GmbH were used for determining the phase protein CRP.

Results and discussion: Post-operative values of the examined groups showed statistically important increase concerning both groups, only that in the first group of patients, patients with impactions, the increase of post-operative values of the examined parameters is greater. With regard to the differences between the groups, there is a statistically significant difference in the examined parameters C1, CRP, TNF- α . The duration of the intervention, its complexity, the degree of surgical trauma, the body temperature, as well as the local post-operative complication, are more notable in the first group of patients. The study led to statistically relevant connection between the complement system component and the sex of the patients. Namely, the value of the complement system C11 (24 hours after the intervention) is significantly bigger with male than with female patients. Our examined material led to data that show connection between the changes in C3, C4 and TNF- α during oral surgical interventions and the age of the patients. In addition, our study provided data that show medium strong statistically relevant correlation between the duration of the surgical intervention and the changes in the serum levels of CRP and INF- γ as well as body temperature. In the group of patients with impaction, the subjects differ only with respect to the number of the osteotomirated surfaces which has discrete impact on the analyzed system parameters (weak correlation). The organism manages to keep locally the locally produced mediators (to keep them locally according to Bone). This is a good result of the post-operative course of the examined specimen. There is a medium strong significant negative correlation between the pre-operative values of INF- γ and the manifestation of post-operative trismus. There is relevant positive statistic correlation between the complement system and the damaged functions post-operatively. There is statistically positive correlation between the duration of the intervention complexity and the degree of the surgical trauma with the occurrence of the post-operative complications: pain, edema, trismus, damaged functions and regional lymphadenitis (i.e. with the degree of local cytokine release).

Conclusion: The surgical intervention causes an immune and acute phase response, aseptic inflammatory reaction which universally accompanies all kinds of trauma. IL-1, TNF and partially IL-6 behave as potent mediators of these responses. The rapid post operative increase of the levels of the complement system CRP, IL-1 α , TNF- α , IL-6, INF- α and INF- γ demonstrated and proved high sensitivity which is a reason for emphasizing their responsibility in the systematic immunological response of the organism and they are suitable indicators of tissue trauma. By means of the results from the examined parameters we concluded that the use of diagnostic tests for

determining the level of CRP and the mentioned cytokines as points of reference for the degree of post-operative inflammation is justified and they represent efficient prognostic instruments for early diagnosis of post operative infection. The benefits of the minimal invasive surgery (such as minimal pain, quicker recovery and shorter hospitalization) can be connected with decreased cytokine production. Therefore, we are inclined to suggest choosing the methods of the modern minimal invasive surgery rather than the methods of conventional surgery in all the cases where that is indicated.

1. ВОВЕД

Во зависност од околноста или точката на гледиште, стресот може да се сфати како заканувачки објект или настан, физичка реакција на нашиот организам спрема заканата или состојба на свеста која ги диктира постапките кои ги превзема нашиот организам во услови на закана.

Дефинициите за стрес можат да бидат конфузни.. Може да се дефинира како стимулус, барање, одговор или може да асоцира на таков процес кој ги инволвира сите поими.

Seyle го дефинира стресот како процес на физиолошки одговор кој вклучува: фаза на аларм, фаза на отпор и фаза на исцрпување или исто така позната како стратегија на генерална адаптација.

Lazarus промовира теорија која исто така инволвира емоционален или физиолошки базиран одговор на индивидуата кога се соочува со стрес. Во оваа теорија, одлучувачки фактор се когнитивните фактори и културниот "background" на индивидуите или претходните искуства.

Соx детерминира дека двете компоненти и физиолошката и психолошката се еквивалентно важни.

Нашиот организам и свеста одговараат на стресот на најразлични начини. Овие адаптациони механизми можат да се променат во зависност од видот и типот на стресорот, од нашето претходно искуство кое ни помага да се адаптираме на слични стресни ситуации и во зависност од личноста која е соочена со стресна ситуација како и од нејзината физичка и ментална состојба. Фасцинирачките истражувања за структурата и функцијата на централниот нервен систем покажаа дека амигдалите (дел од "стариот мозок") се одговорни за брзите реакции во услови на стрес. Директната конекција помеѓу амигдалите и сензорните органи врши едно bypass-ирање на повисоките мозочни центри за одлука, при што се овозможува многу брзо реагирање на било каква закана. (реакцијата е имедијатна, смирена, високоефективна, ориентирана кон целта.) (1)

1.1. Видови на стресори (Segerstorm&Miller) (2)

Во акутни ограничени со време стресори спаѓаат: вистински животни предизвици, академски тестови, хируршка интервенција. Краткотрانيот стрес делува на организмот зајакнувачки("boost" доза), и го принудува имунолошкиот систем да се подготви за евентуален продор на инфективни агенси, трауматско оштетување и други слични нарушувања на интегритетот на организмот. Сепак при зајакнувањето на вродениот, настанува супресија на специфичниот имунитет.

Стресни секвенци- настани: природна катастрофа, губење на животен сопатник (индивидуите знаат дека овие стресни настани имаат крај)

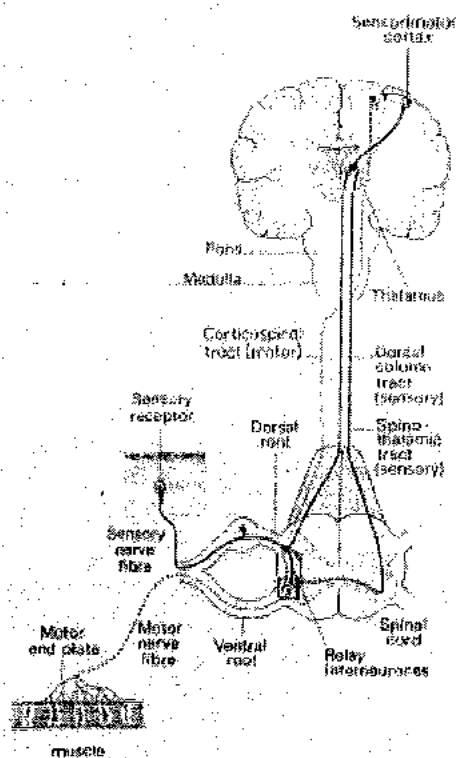
Хронични стресори: индивидуата нема јасна претстава за нивниот крај ("endless") пр.грижа за сопруг со деменција, траума која резултира со перманентен инвалидитет.

Дистантни (далечни) стресори: трауматичните ситуации во минатото, се уште можат да го модифицираат имунолошкиот систем поради нивните долготрајни емоционални и когнитивни последици. (пр.злоупотреба на дете, затворенк во војна и сл.)

Хроничните стресори, оние кои ги менуваат идентитетите на луѓето или социјалните ролји, се надвор од нивната контрола и изгледаат бескрајни ("endless"). Тие се асоцирани со најглобална супресија на имунитетот. Времетраењето на стресорот е сигнификантно. Колку што подолго трае стресорот, толку повеќе имунолошкиот систем е преориентиран од потенцијално адаптивните механизми (пр.акутни, "fight or flight" реакции) до потенцијално штетните и негативни промени. Овој тип на "endless" стрес предизвикува најглобална супресија на имунитетот. Имунолошкиот систем на повозрасната група на пациенти или оние кои веќе се со влошена здравствена состојба, манифестира поголема експонираност на стрес-поврзани промени.

1.1.1. Периоперативна болка и периоперативен стрес

Во тек на оралнохируршката интервенција доаѓа до директно оштетување на клетките при што се ослободуваат клеточни медијатори (хистамин, простагландини, брадикинин, серотонин и супстанца P) кои се детектирани од ноцирецепторите локализира во кожата, мукозите (оралната мукоза) и внатрешните органи. Стимулусите од ноцирецепторите преку аферентните сензорни влакна се пренесуваат до задните рогови на medulla spinalis. Првиот одговор на болката е аксон рефлексот на ниво на med.spinalis. Импулсите можат да продолжат понатака преку med.oblongata, lemniscus medialis, tractus spinothalamicus, до thalamusot, потоа до мезенцефалонот и на крајот до кортексот, каде се модулира свесната реакција на болката. Целта на општите и локалните анестетици е да се изврши депресија на кондукцијата на нервните импулси низ синапсите преку активација на GABA рецепторите кои преку инфлуксот на хлорните јони доведуваат до хиперполаризација на неуроните. (сл.1)



Сл.1. Пат на нервните импулси од периферијата до кортексот

1.1.2. Реакција на организмот на периоперативната болка, периоперативен и анестетичкиот стрес

Реакцијата на организмот на стресот е одбранбена, насочена кон зачувување на хомеостазата и е продукт на активноста на централниот нервен систем, автономниот и ендокриниот систем. (преку активација на симпатичниот адренално-медуларен систем (САМС) и хипоталамично-питуитарно-адренокортикалниот систем (ХПАС). Стресот делува на централниот нервен систем предизвикувајќи активација на sub.reticularis и излучување на ендогените опиоиди кои доведуваат до зголемување или намалување на нивото на некои видови на хормони. (3,4,5,6)

СТРЕС



- CNS** → 1. sub.reticularis (перераспределба на крв кон органи кои се важни за заштита, мобилизација на енергетски депоа, намалување на осет за болка (ACTH, ендорфини доведуваат до аналгезија)
2. ендогени опиоиди (ендорфини, енкефалин) доведуваат до ↑CRF(↑ACTH) ↑STH, ↓TRF(↓TSH), ↓LHRF(↓LH,FSH), ↑ADH (задржување на течности)

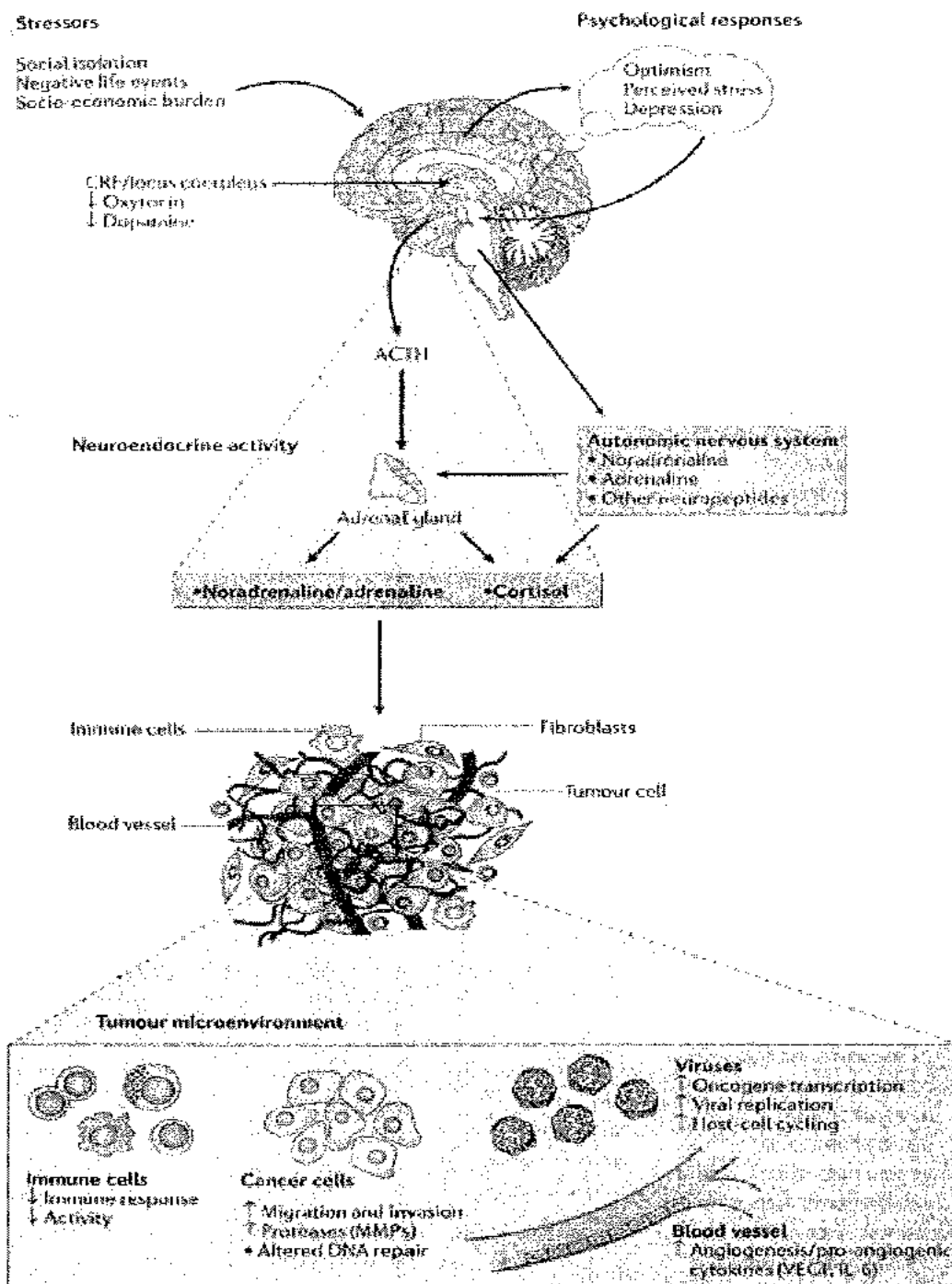
Ендогените опиоиди претставуваат антагонисти на допаминот кој пак од своја страна предизвикува ↓ACTH, ↓TSH, ↓пролактин, ↑STH, ↑гонадотропни хормони.

На нервните завршетоци под влијание на ЦНС се излучуваат енкефалини кои стимулираат излучување на катехоламини од gl. suprarenalis.

Дејство на катехоламините:

1. Хемодинамски промени (↑КП, ↑ f на срцева работа, вазоконстрикција)
2. Зголемување на базалниот метаболизам
3. Исцрпување на јагленохидрантните депоа
4. Зголемување на гликонеогенезата, липолизата, протеолизата што доведува до хипергликемија, кетоацидоза
5. Намалување на диурезата (↓ADH)
6. Кетоацидоза
7. ↑Na, ↓K, Еозинофилија

Катехоламините, гликокортикоидите и другите стрес хормони кои се субсеквентно ослободени од адrenalните жлезди, ЦНС и симпатичките нервни завршетоци можат да ја модулираат активноста на мултипните компоненти од туморската микрооколина ("microenvironment"). Ефектите вклучуваат промоција на туморскиот раст и миграција, зголемување на инвазивниот капацитет и стимулација на туморската ангиогенеза преку индукција на продукција на про-ангиогени цитокини. Стрес хормоните можат да ги активираат онкогените вируси и да алтерираат неколку аспекти од имунолошката функција, вклучувајќи ја продукцијата на антитела, цитокинската продукција и клеточниот сообраќај ("cell trafficking"). Општо земено, сите овие супресивни ефекти креираат погодна подлога за туморска иницијација, раст и прогресија. (CRF-corticotrophin releasing factor-намалува имунолошки одговор и имунолошка активност; MMP- matrix metalloproteinase-се зголемуваат протеазите во канцер клетките, се зголемува нивната способност за миграција и инвазија како и степенот на алтерација на ДНК; VEGF-vascular endothelial growth factor и IL-6 претставуваат проангиогенетски цитокини, ја зголемуваат туморската ангиогенеза). Сл. 2



Сл.2. Приказ на дејството на стресот врз туморската микросредина

1.2. Инфламација

Трауматските нокси во тек на оралнохируршката интервенција придвижуваат низа на различни локални и системски алтерации кај домакилот. Иницијалниот одговор се карактеризира со рапидна продукција и ослободување на различни ендогени медијатори. Најраниот целуларен настан во трауматизираното ткиво е рапидна активација на макрофагите со секреција на проинфламаторните цитокини IL-1 и TNF- α . TNF- α може да ги индуцира одбранбените и штетните ефекти. Утврдено е дека иницијалната каскада на одговорот на домакилот е поврзана со промени во микроциркулацијата: зголемена крвна перфузија, зголемен метаболизам, зголемена васкуларна пермеабилност и забрзување на леукоцитното рециркулирање.

Системскиот одговор ги вклучува: хормонските промени, целуларната диференцијација, синтезата на ATP и цитокинска продукција.

Ендотелните клетки експресираат леукоцит-специфични молекули за целуларна атхезија. (CAM-cell adhesion molecules) Некои се експресираат константно, а некои при одредени концентрации на цитокини.

Selektinska familija (L, E, P selektin)

Mucin familija

Ig superfamilija (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3)

Integrinska familija

Во тек на инфламаторниот одговор, цитокините и други инфламаторни медијатори делуваат на ендотелиумот и индуцираат зголемена експресија на CAM. Васкуларниот ендотелиум е активиран на тој начин. Неутрофилите генерално се прв тип на клетки кои се поврзуваат за инфламиралиот ендотелиум и екстравазираат во ткивата. Процесот се одвива во неколку фази: 1.тркалање на неутрофилите 2.активација од хемоатрактанти 3.заробување и атхезија 4. трансендотелна миграција

Хемоатрактанти се продуцираат од страна на ендотелните клетки или од други клетки инволвирани во инфламаторниот процес. Тука спаѓаат: хемокини (IL-8, MIP β -1 macrophage inflammatory protein, PAF (platelet activating factor), комплемент (C5a, C3a, C5b67) и N-formil peptidi (од бактериски протеини). Врзувањето на хемоатрактаните за рецепторите на неутрофилната мембрана активира сигнал кој предизвикува инфламирачки сигнал во интегринската молекула при што се зголемува нивниот афинитет кон Ig суперфамилијата на атхезивни молекули на ендотелиумот.

1.2.1. Медијатори на инфламација

Се ослободуваат од клеточните маст клетки, тромбоцитите, леукоцитите. Тука спаѓаат хемокините, кинин системот, коагулациониот систем, фибринолитичкиот систем, комплемент системот, липидните медијатори и цитокините.

Хемокини

Претставуваат мали полипептиди со 90-130 аминокиселински резидуи. Инволвирани се во регулацијата на нормалниот леукоцитарен "сообраќај" во лимфните ткива и органи и од нив кон циркулацијата. Хемокините го индуцираат атхерирањето на леукоцитите за васкуларниот ендотелиум. Рецепторите за хемокини се карактеризираат со својот полипептиден ланец кој седум пати ја пенетрира клеточната мембрана. Постојат две субгрупи според цистинските остатоци: C-C и C-X-C субгрупа.

Кинински систем

Активацијата на Hageman (FXII) факторот го активира прекаликреинот да се трансформира во каликреин, а пак тој од своја страна го активира кининогенот да премине во кинин (брадикинин). Кинините се одговорни за зголемената вазодилатација и пермеабилност, зголемена болка, контракција на мазна мускулатура, активација на C5 → C5a+C5b. (анафилатоксини делуваат на маст клетките активирајќи ја нивната дегранулација).

Коагулационен систем

Активацијата на коагулациониот систем претставува бариера за ширење на инфекцијата. Фибринопептидите делуваат на зголемената васкуларна пермеабилност.

Фибринолитички систем

Подразбира активација на плазминот од плазминогенот со што се спречува појавата на "бескрајно" ширење на интраваскуларниот тромб (негова локализација) како и спречување на DIK (дисиминирана интраваскуларна коагулација).

Комплемент

C3a, C4a и C5a анафилатоксините ги активираат маст клетките за дегранулација со што се ослободуваат медијаторите на инфламација пр. хистамин (предизвикува контракции на мазна мускулатура и зголемена васкуларна пермеабилност). C3a и C5b67 делуваат на моноцитите и неутрофилите поттикнувајќи ја нивната атхеренција за васкуларниот ендотелиум и овозможувајќи ја понатамошната екстравазација.

Липидни медијатори

Во липидни медијатори спаѓа и PAF (platelet activating factor) Простагландините (PG) и тромбоксаните (tromboxanes) се продукти на арахидонската киселина и се создаваат под дејство на ензимот циклооксигеназа. (Cox)

PG се одговорни за зголемената пермеабилност, зголемената васкуларна дилатација и леукоцитарната хемотакса.

PGE₂ =продуцирани од страна на неутрофили.

PGD₂=продуцирани од страна на маст клетки.

Леукотриените (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) се продукти на арахидонската киселина под дејство на ензимот липооксигеназа. (продуцирани од страна на моноцитите, маст клетките и макрофагите). LTB₄, предизвикуваат контракции на мазна мускулатура и претставуваат хемоатрактанти).

Цитокини

IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α , IFN- γ

Инфламаторен процес

Инфламацијата е физиолошки одговор на различни стимулуси (инфекција, повреда на ткиво, дејство на физички, термички, хемиски и др.нокси).

Централна улога на неутрофилите во инфламацијата

Во раните стадиуми на инфламаторниот процес, преобладаваат клетки што го инфилтрираат ткивото се неутрофилите кои го достигнуваат својот пик во првите 6 часа. Како одговор на медијаторите на акутната инфламација , васкуларните ендотелни клетки ја зголемуваат својата експресија на E и P селектините. Тромбинот и хистаминот индуцираат исто така зголемена експресија на P селектин, а цитокините како IL-1 и TNF- α индицираат зголемена експресија на E-селектин. Хемокините на пр. IL-8 и други хемоатрактантите делуваат на неутрофилите активираќи сигнал кој делува на атхезивните молекули што резултира со неутрофилна атхезија и трансендотелна миграција.

Неутрофилите мигрираат во ткивото кон изворот на инфламацијата (хемотакса). Хемотаксични се следниве материи: C3a, C5a, C5b67, фибринопептиди, простагландини, леукотриени, молекули ослободени од бактерии (формилметионил пептиди). Реактивните кислородни интермедиерни соединенија и реактивните азотни интермедиери како и гранулите ослободени од неутрофилите (протеази, фосфолипиди, еластази и колагенази) играат важна улога во уништувањето на различни патогени.

Локализиран одговор

Клинички знаци на акутниот инфламаторен одговор се познати веќе 2000 години (*calor, rubor, dolor, tumor, functio laesa*). Во тек на првите неколку минути се зголемува васкуларниот дијаметар (вазодилатација) што резултира со зголемен крвен волумен. Васкуларната пермеабилност се зголемува исто така. При екстравазација на крвната плазма се активира кинин системот, коагулациониот систем и фибринолитичкиот систем. Васкуларните промени се резултат на плазматските медијатори: брадикинин, фибринопептиди како и индиректното дејство на комплемент анафилатоксините (C3a, C4a, C5a) кои индицираат локална дегранулација на маст клетки (ослободување на хистамин). Простагландините исто така допринесуваат за вазодилатација.

По неколку часа од почетокот на васкуларните промени, неутрофилите атхерираат за ендотелните клетки и миграат во ткивните простори. Неутрофилите ги фагоцитираат хаптените и ослободуваат медијатори. MIP-1 α и MIP-1 β (макрофаг инфламаторни протеини) и хемокините ги привлекуваат макрофагите кои пристигнуваат на местото на инфламацијата по 5-6 часа од почетокот на инфламаторниот одговор. Макрофагите секретираат цитокини IL-1, IL-6, TNF- α . TNF- α и IL-1 индицираат зголемена експресија на атхезивни молекули на васкуларниот ендотелиум. (TNF- α \rightarrow иницира E селектин продукција, IL-1 \rightarrow ICAM-1, VCAM-1). TNF- α и IL-1 делуваат на макрофагите и ендотелните клетки да продуцираат хемокини со што се зголемува инфлуксот на неутрофилите. TNF- α ја зголемува фагоцитната активност и активноста на литичките ензими. Интензитетот на локалниот одговор мора внимателно да биде регулиран со цел да се контролира ткивното оштетување. (TGF- β)

Системски одговор

Системскиот одговор подразбира зголемување на телесната температура, зголемена синтеза на АСТН и кортизол, зголемена продукција на леукоцити (леукоцитоза) и зголемена продукција на акутни фазни протеини. Разликуваме позитивни и негативни акутни фазни протеини. Концентрациите на позитивните акутни фазни протеини се зголемуваат додека на негативните се намалуваат во тек на системскиот инфламаторен одговор. Позитивни акутни фазни протеини се: α -1 кисел гликопротеин, С-реактивен протеин CRP, манан врзувачки протеин, серумски амилоид А и серумски амилоид Р. Додека во негативни спаѓаат: албумин, преалбумин, ретинол врзувачки протеин, аполопопротеин А1 и апопопротеин А2 и трансферин.

Протеините на акутната фаза поседуваат значајна дијагностичка вредност и тоа:

-во откривањето на инфекциите (постојаното зголемување на CRP и α -1 кисел гликопротеин по оперативен зафат се сигурни маркери за

локално воспаление, абцес или сепса. Успешноста на терапијата може да се утврди преку драстичното намалување на акутните фазни протеини. CRP над 0.1 g/l укажува на бактериска инфекција во постоперативниот период)

- дијагностицирање на ткивна некроза (при миокарден инфаркт, туморска некроза)

- откривање на органски заболувања

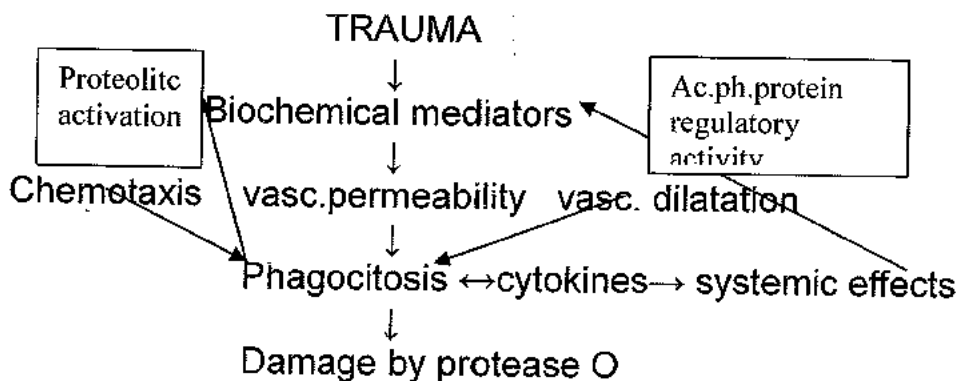
- следење на терапија кај хронични заболувања

При акутни инфекции серумски нивоа на С-реактивниот протеин (CRP) се зголемуваат за 1000 пати. Составен е од пет идентични полипептидни ланци поврзани со нековалентни врски. CRP се врзува за микроорганизмите и го активира комплементот што резултира со депозиција на C3b (опсонин) на површината на микроорганизмите со што се олеснува фагоцитозата.

IL-1, TNF- α , IL-6 делуваат на термолегулациониот центар во хипоталамусот и предизвикуваат зголемување на телесната температура.

По 12-24 часа од акутниот инфламаторен одговор, цитокините предизвикуваат зголемување на хепаталната продукција на акутни фазни протеини. TNF- α индицира секреција на "colony stimulating factors" M-CSF, G-CSF, GM-CSF (стимулација на хематопоеза). Сл.3

OVERVIEW OF INFLAMMATORY RESPONSE



Сл.3. Преглед на инфламаторниот одговор при хируршко трауматско оштетување, превземено од Whicher J.T, "Biochemistry of inflammation" (7)

1.3. Комплемент систем

Jules Bordet (1890) на Пастервиот институт во Париз покажал дека антисерум од овца предизвикува лиза на бактеријата *Vibrio cholerae* и дека загревањето на антисерумот ја уништува неговата

бактериолошка активност. Покасно во Берлин, Paul Ehrlich, независно извел слични експерименти и го дефинирал поимот комплемент, како "активност на крвниот серум кој ја комплетира активноста на антителата".

Компоненти на комплемент системот

Комплемент системот се состои од протеини и гликопротеини, синтетизирани главно во хепатоцитите, а дел од нив се синтетизираат и во моноцитите, ткивните макрофаги, епителните клетки од гастроинтестиналниот тракт и генитоуринарниот тракт. Компонентите се проензими (зимогени) и се инактивни се до протеолитичкиот процес со кој се отстранува инхибиторниот фрагмент и се експонира активниот дел. Комплемент реакцијата започнува со "ензимска каскада".

Компонентите се означени со броеви од C1-C9. Пептидните фрагменти формирани од активација на компонентата се означуваат со мали букви. Обично помалиот фрагмент добиен со протеолиза се означува со "a", а поголемиот со "b". Освен кај C2 компонентата каде ситуацијата е обратна (C2a е поголем фрагмент, а C2b е помалиот). Поголемиот фрагмент се врзува за целното место во близина на местото на активација, додека помалиот фрагмент дифундира подалеку и може да иницира локална инфламаторна реакција преку врзување со специфични рецептори.

Поголемите комплемент фрагменти доаѓаат во интеракција и формираат функционални комплекси.

Комплемент активација

- 1.Класичен пат
- 2.Алтернативен пат
- 3.Лектински пат

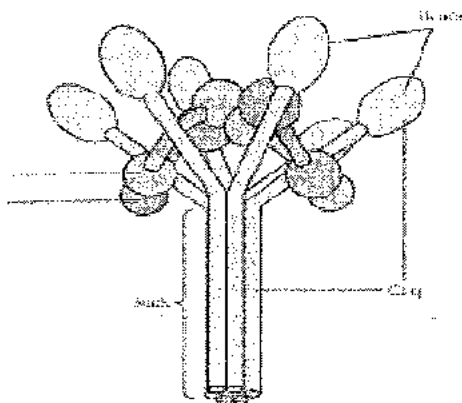
Класичен пат

Комплемент активацијата кај класичниот пат започнува со формирање на солубилан антиген-антитело комплекс (имунолошки комплекс) или врзување на антителото за антигенот на соодветно целно место пр.бактериска клетка.

IgM, IgG можат да го активираат класичниот пат како и некои неимунолошки активатори. Иницијалната фаза ги инволвира C1, C2, C3 и C4 кои се присутни во плазмата во неактивна форма. (Броевите во нивните имиња не секогаш се рефлектираат на нивниот редослед во каскадата, зошто компонентите биле именувани според редоследот на нивното откривање.) (8)

C1 во серумот е макромолекула која се состои од C1q, и две молекули C1r и C1s во комплекс (C1qr2s2) стабилизирани со калциумови јони.

C1q се состои од 18 полипептидни ланци кои формираат 6 триплети. (секој со по три ланци A,B,C) Секој од нив се врзува за CH2 доменот на антителото. Стеблото на молекулата кореспондира со хеликоидните



домени, а главите на молекулата со глобуларните региони. (сл.4)

C1q_{2s2} комплексот егзистира во две конфигурации. Кога е слободен се наоѓа во S-форма, а кога е врзан се наоѓа во форма на "дрво".

Секоја C1 молекула мора да се врзе преку C1q глобуларните глави со два Fc дела на антителото. (за да се формира стабилна врска)

Кога пентаметричниот IgM е врзан за антиген на површината на целната клетка, најмалку 3 врзувачки места за C1q се експонирани.

Сл.4. Шематски приказ на C1q

Циркулирачкиот IgM се наоѓа во **планарна конфигурација** каде C1q врзните места не се експонирани. Заради ова циркулирачкиот IgM не може да ја активира каскадата самостојно. IgG пак, од друга страна, содржи само единечно C1q врзно место во CH2 доменот на Fc, така што се остварува врзување со C1q само со 2 молекули IgG. Оваа разлика во структурата на IgM и IgG овозможува да само една молекула на IgM врзана за еритроцитот е доволна за активирање на класичниот пат, додека 1000 молекули на IgG се потребни за да овозможат само 2 молекули од нив да дојдат доволно блиску за да се иницира врзување со C1q.

Врзувањето на C1q со Fc врзувачките места овозможува промени во конфигурацијата на C1r, при што C1r се конвертира во активна серин протеаза C1r, при што се активира и C1s во сличен активен ензим. (C1s)

C1s има два субстрати C4 и C2.

C4 компонентата е гликопротеин кој содржи 3 полипептидни ланци. (алфа, бета, гама) C4 е активиран кога C1s ќе хидролизира мал фрагмент C4a (од аминокотерминалниот дел на алфа ланецот) при што ќе се експонира врзното место на поголемиот дел. (C4b) C4b фрагментот се поврзува за таргет површината на C1, а C2 проензимот се поврзува за експонираното врзно место на C4b, каде C2 хидролизира под дејство на соседниот C1s, а малиот фрагмент C2b дифундира.

C4b2a комплексот се означува како **C3 конвертаза**.

Помалиот фрагмент C4a е анафилатоксин или медијатор на инфламацијата кој директно не партиципира во каскадата.

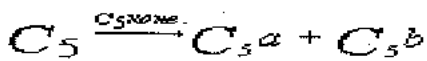
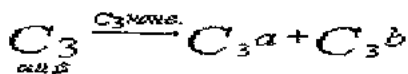
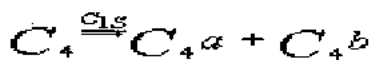
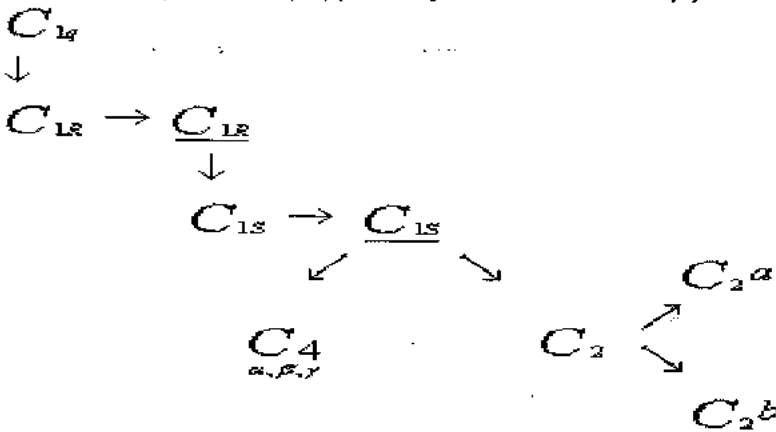
C3 компонентата се состои од 2 полипептидни ланци. (алфа, бета) при хидролизата се одвојува краток фрагмент C3a од аминокотерминалниот дел на алфа ланецот, под дејство на C3 конвертазата.

Еден молекул на C3 конвертазата може да произведе 200 молекули на C3b. (амплификација)

Некои молекули на C3b се врзуваат за C3 конвертазата за да формираат тримолекуларен комплекс C4b2a3b. (т.н C5 конвертаза)

C3b се поврзува и за C6 и го иницира создавањето на MAC. (мембрански-атак комплекс)

(C3b може и директно да се врзе за клеточната мембрана. Некои C3b молекули ги обложуваат имуните комплекси и партикуларните антигени при што предизвикуваат опсонизација на истите.) Сл.5



Сл.5. Шематски приказ на класичниот пат

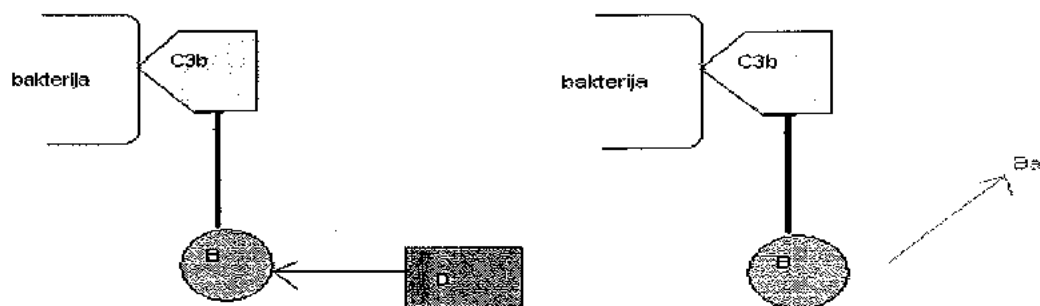
**Алтернативен пат
(антитело независен)**

Овој пат затоа што се активира без присуство на антитела спаѓа во вродениот имун систем. Ги инволвира 4-те серумски протеини C3, Фактор В, Фактор D, пропердин.

За разлика од класичниот, алтернативниот пат се активира под дејство на различни клеточни површински конституенси кои се туѓи за домаќинот(Пр. Gram + или Gram - бактерии имаат конституенси на клеточниот ѕид кои можат да го активираат овој пат)

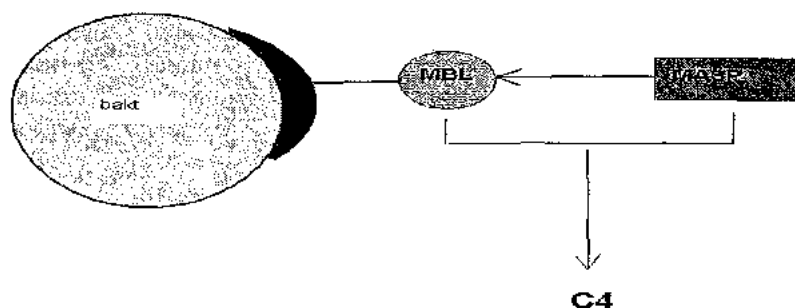
Кај класичниот пат C3 рапидно се разградува до C3a и C3b под дејство на C3 конвертазата. Кај алтернативниот пат серумскиот C3 содржи нестабилна тиоестерска врска при што спонтано и споро се хидролизира до C3a и C3b. C3b се врзува за туѓите површински антигени (бактерии, вируси) или дури и за домашните клетки, при што многу брзо се инактивираат C3b молекулите што се врзани за клетките на домаќинот. Клетките на домаќинот имаат високи концентрации на една киселина, сиалична киселина, при што многу брзо се инактивираат C3b молекулите што се врзале за клеточните мембрани на домаќинот. (Додека бактерискиот клеточен ѕид и вирусните обвивки имаат мала количина од оваа киселина, така што молекулата останува подолго време врзана за нив)

C3b врзан за површината на туѓа клетка, во присуство на магнезиумови јони, го врзува серумскиот протеин В. Тоа предизвикува ослободување на врзното место, кој пак од своја страна е супстрат на серумскиот активен протеин D. Овој фактор дејствува на врската C3b-Фактор В, при што се ослободува мал фрагмент Ba, кој дифундира во оклината, а се создава комплекс C3bBb. C3bBb комплексот има C3 конвертазна активност (аналог е на C4b2a комплексот) Конвертазната активност на C3bBb е со полуживот од 5 минути, се додека серумскиот протеин пропердин не го стабилизира комплексот со полуживот од 30 минути. (Сл.6)



Сл.6. Шематски приказ на алтернативниот пат

Лектински пат



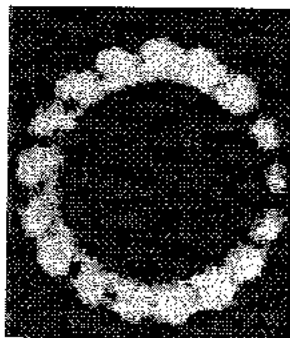
Сл.7. Шематски приказ на лектинскиот пат

Лектините се протеини што се врзуваат со јаглехидрати. Исто како алтернативниот пат, лектинскиот пат не се активира под дејство на антитела. Овој пат се активира со MBL (маноза-врзувачки лектин) кој се врзува за манозните остатоци на гликопротеините и јаглехидратите на површината на микроорганизмите.

MBL е акутен фазен протеин!

После врзувањето на MBL, се поврзува MASP (или MBL асоцирана серинска протеаза). Овој активен комплекс делува на C4. (Сл.7)

Терминални секвенци. Формирање на MAC



Оваа терминална секвенца на комплементарната активност ги инволвира C5b, C6, C7, C8 и C9, кои реагираат последователно за да формираат макромолекуларна структура мембрански-атак комплекс. (MAC) Овој комплекс ги дислоцира мембранските фосфолипиди, при што создава голем трансмембрански канал кој ја разбива мембраната на целната клетка. (Сл.8)

Сл.8. Комплетен MAC со тубуларна форма

Во класичниот, алтернативниот или лектинскиот пат C5 конвертазата делува на C5. (кој содржи два ланци алфа и бета) При што се создаа мал фрагмент C5a кој дифундира во околината и голем C5b фрагмент кој се прикачува на површината на целната клетка. На овој начин се овозможува и врзување на консеквентните компоненти на мембранскиот-атак комплекс. (C6, C7, C8)

C5b67 креира мала пора од 10 А во дијаметар; формирањето на оваа пора води до лиза на еритроцитите, но не и на оние клетки кои содржат јадро. Финалниот чекор во формирањето на MAC е врзувањето и полимеризацијата на C9, молекула слична на

порфиринов. Комплетниот MAC има тубуларна форма и функционална пора од 70 Å. Јоните и малите молекули дифундираат слободно низ централниот канал на MAC, клетката не може да ја одржи осмотската стабилност и поради инфлукс на вода и губењето на електролити таа умира. (9,10,11,12,13,14)

Биолошки ефекти

1. Лиза
2. Инфламаторен одговор
3. Опсонизација на антигени
4. Вирусна неутрализација
5. Создавање на солубилни имуни комплекси

Комплементот е важен медијатор на хуморалниот одговор со што го засилува одговорот. Голем број од биолошките активности на комплемент сисемот зависат од врзувањето на комплементните фрагменти за комплемент рецепторите.

1. Лиза

Мембран-атак системот формиран со комплемент активација е способен да ги лизира микроорганизмите, вирусите, еритроцитите и клетките кои поседуваат јадро. Сите обвиткани вируси подлежат на комплемент-овозможена лиза. Вирусната обвивка потекнува од мембраната на инфицираната клетка домаќин и затоа подлежи на лиза од страна на MAC. Комплемент сисемот е особено ефективен во лизирање на Gram- бактерии. Но Gram - и Gram + бактерии имаат механизми со кои ја избегнуваат комплемент-медираната лиза. Кај E. Colli и Salmonella резистенцијата кон комплемент лизата е асоцирана со долг полисахариден ланец во липополисахаридната компонента (LPS) на клеточниот ѕид (ја превенира инсерцијата на MAC).

Neisseria има мембрански протеини кои оневозможуваат ковалентна интеракција со MAC.(се превенира неговата инсерција)

Gram + бактерии се генерално резистентни на комплемент асоцирана лиза затоа што имаат дебела пептидогликанска обвивка.

St. pneumoniae има капсула која оневозможува интеракција меѓу C3b и CR1 на фагоцитите.

Нуклеарните клетки (канцер клетките) се порезистентни на комплемент-асоцираната лиза отколку еритроцитите. Лизата на овие клетки бара формирање на мултипни MAC комплекси.(единечен MAC може да лизира еритроцити). Канцер клетките може да го ендоцираат MAC.

2. Воспалителен одговор

Помалите фрагменти C3a, C4a, C5a се викаат анафилатоксини, се врзуваат за рецепторите на маст клетките и базофилите, индуцираат дегранулација при што се ослободуваат хистамин и фармаколошки активни медијатори. Анафилатоксините индуцираат контракција на

мазната мускулатура и ја зголемуваат васкуларната пермеабилност. C3a, C5a, C5b67 можат да ги индуцираат моноцитите и неутрофилите да се атхерираат за ендотелните клетки и ја потпомагаат нивната екстравазација и миграција кон ткивата.

3. Опсонизација

C3b е главен опсонин на комплемент системот иако и C4b има опсонинска активност. Кога антигенот е покриен со C3b се поврзува со клетката (CR1 рецепторот) Ако клетката е фагоцит тогаш се активира фагоцитозата. Фагоцитот може да биде активиран од различни агенси, вклучувајќи го и C5a анафилатоксинот кој го зголемува бројот на CR1 рецепторите на фагоцитите од 5000 на 50.000.

4. Вирусна инактивација

Некои вируси (Retrovirusi, Ebstein-Barr, New castle virus, Rubella virus) го активираат алтернативниот, лектинскиот па дури и класичниот пат ; без присуство на антитела. Иако антителата играат улога во формирање на вирусни агрегати, *in vitro* студиите покажале дека C3b комплементот го забрзува формирањето на агрегати во присуство на малку молекули на антитела (2 антитела за 1 вирион). Врзувањето на антитела или комплемент за површината на вирусната партикла формира дебела протеинска обвивка кој се визуелизира на електронски микроскоп. (Сл.9)



Сл.9. Електронска микроскопија на покриени Ebstein-Barr вирусни партикли со антитела и комплемент

5. Создавање на солубилни имуни комплекси

Улогата на комплемент системот во чистењето на имуни комплекси може да се проследи кај пациенти со SLE. (системски lupus erithematodes) Овие пациенти продуцираат големи количини на имуни комплекси при што се оштетува ткивото како резултат на комплемент-медираната лиза со механизмот на тип 2 и тип 3 хиперсензитивност. Покривањето на солубилните имуни комплекси со C3b го забрзува нивното врзување за CR1 на еритроцитите, при што еритроцитите ги носат овие имуни комплекси до црниот дроб и слезенката. Во овие органи се одвојуваат од еритроцитите и се фагоцитираат.

Регулација на комплемент системот

Затоа што комплемент системот е неспецифичен и способен да ги лизира и клетките на домаќинот, регулаторните механизми се инволвирани да извршат рестрикција на неговата активност врз целната клетка.

Комплемент системот вклучува серија на регулаторни протеини што инактивираат различни компоненти на комплемент системот. Сите регулаторни протеини се кодирани од единечна локација на хромозомот 1, позната како генски кластер на регулаторите на комплемент активација.

1. Штетата врз клетката домаќин се превенира со тоа што C3b спонтано хидролизира штом дифундира 40nm подалеку од конвертаза ензимите.
2. Гликопротеин C1 инхибитор
Се врзува за C1r2s2 при што предизвикува дисоцијација на C1q и се стопира понатамошната активација.
3. (RCA) Регулаторните протеини вклучуваат солубилен C4b-врзувачки протеин (C4bBP) и два мембрански протеини (комплемент рецептор тип 1 (CR1) и мембрански кофактор протеин (MCP). Секој од овие регулаторни протени се врзува за C4b, а друг регулаторен протеин фактор 1 го дисоцира на C4d и C4c. Ова се однесува на класичниот пат додека кај алтернативниот пат, факторот H, CR1 и MCP се врзуваат за C3b.
4. Исто така RCA протеините (C4bBP, CR1, фактор H) делуваат и на C3 конвертазата и ја дисоцираат. И DAF (decay accelerating protein) има способност да ја дисоцира C3 конвертазата. (Протеин кој е ковалентно врзан за гликофосфолипидните мембрански протеини)
5. Исто така регулаторните протеини оперираат и на ниво на мембранскиот-атак комплекс при што ја оневозможуваат неговата инсерција за целната клетка. Серумскиот протеин S се врзува за C5b67 при што хидролитички го разградува и ја оневозможува неговата инсерција.
6. Комплемент-водената лиза на клетките е поефикасна ако комплементот е од специеси различни од клетките што се лизираат. Феноменот се базира на 2 протеини кои ја блокираат MAC формацијата (HRF-хомологен рестриктивен фактор и мембранскиот инхибитор на реактивната лиза- MIRL или CD59)
7. Овие протеини ги заштитуваат клетките од неспецифичната комплемент-овозможена лиза со што се врзуваат за C8.

1.4. Цитокини

Цитокините се нискомолекуларни регулаторни протеини или гликопротеини кои дејствуваат на интензитетот и времетраењето на имунолошкиот одговор со стимулација или инхибиција на неговата активација, пролиферација или диференцијација на различни клетки. Се секретираат од леукоцитите или различни други клетки како одговор на разни стимулуси. Просечната молекулска маса изнесува 30kD. Поседуваат α хеликс структура. Цитокините се поврзуваат за специфични рецептори на мембраната на таргет клетките предизвикувајќи сигнална трансдукција при што се менува генетската експресија на таргет клетките.

Постојат 3 дејства на цитокините: автокрино (рецепторот е на клетката која го секретира цитокинет), паракрино (цитокинот се поврзува за својот рецептор во близина на клетката што го продуцирала) и ендокрино (рецепторот е во дистантните партии на организмот).

Функциите на цитокините се многубројни: редундантно дејство (два или повеќе цитокини кои имаат слична функција), синергистичко (комбинираното дејство на два цитокини е поголемо од адитивниот ефект на индивидуалните цитокини) и антагонистичко (спротивен ефект).

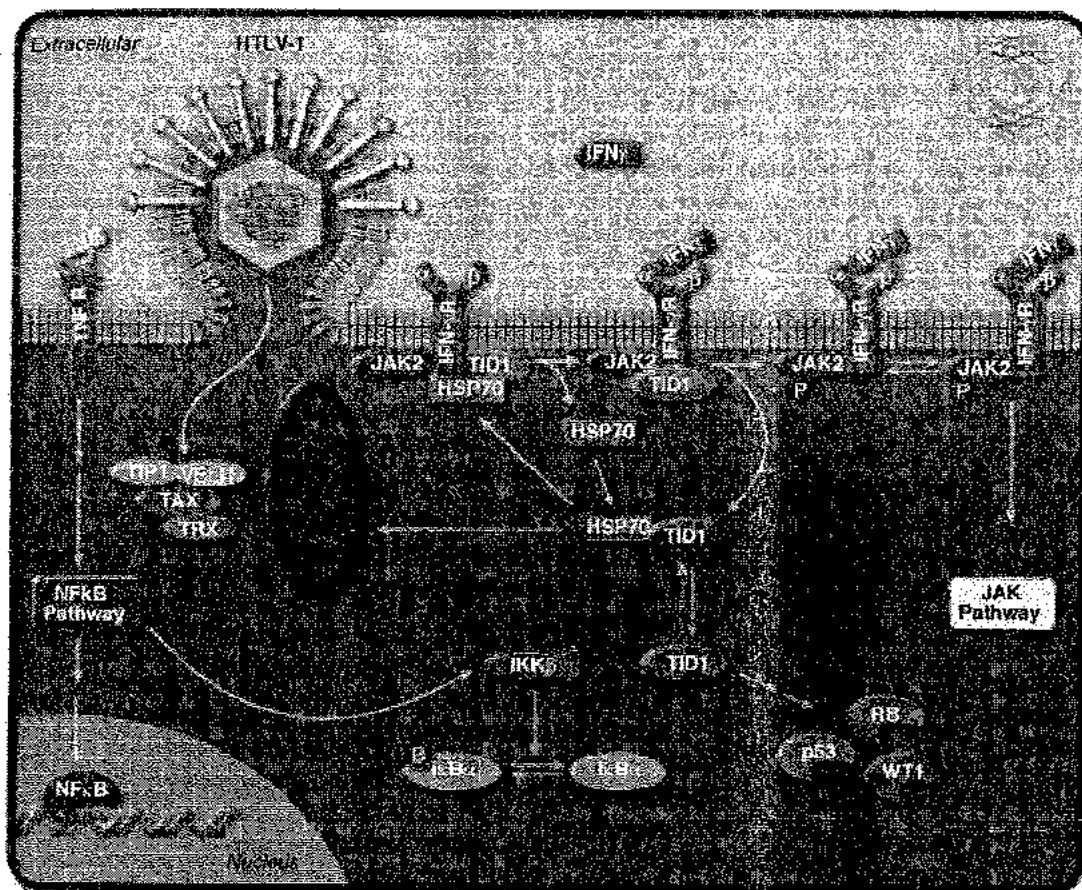
Видови на цитокини:

- IL-1 до IL-18
- TNF α и β - TNF фамилија
- IFN α , β , γ - интерферонска фамилија
- хематопоетинска фамилија, фактори за стимулација на колониите (GM-CSF, G-CSF, IL-2-7, IL-11-13, IL-15)
- фактори за трансформација на растот (TGF- α и β)
- фактори за инхибиција на миграциите (MIF, migration inhibition factor) предизвикуваат инхибиција на макрофагната миграција
- хемокини (IL-8) одговорни за хемотакса

Видови на рецептори:

- имуноглобулинска суперфамилија рецептори
 - Class 1 (хематопоетинска)
 - Class 2 (интерферонска)
 - TNF рецепторска фамилија
 - хемокинска рецептор фамилија (пр. IL-8)
- Class 1 и Class 2 поседуваат цитокин специфична субединица и субединица за сигнална трансдукција. Рецепторот подложи на тирозинска фосфорилација. Пр. IFN- γ рецепторот се состои од α и β ланец. α субединицата е поврзана со JAK1 (Janus kinase, just another kinase) инактивна тирозин киназа, а β со JAK2. При поврзување на IFN- γ со рецепторот (IFN- γ е димер се поврзува со два рецептори) се спојуваат двете субединици и се активира JAK-регулираната фосфорилација при што STAT (signal transduction and transcription) дисоцира од рецепторот и се димеризира со уште една STAT молекула

при што патува за нуклеусот. (STAT е поврзан за -SH доменот за рецепторот). Пред да се транслоцира во јадрото уште еднаш фосфорилира на серин резидуите. (Сл.10) Под дејство на STAT се врши транскрипција на гени. (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)



Сл.10. Сигнална трансдукција, превземено од
 websajt:<http://www.biocarta.com> (22)

1.5. Интерферони

Интерферонот е протеин или гликопротеин продуциран од хумани клетки. Откриен е од страна на Alick Isaak и Linderman Jean во 1957 год. (23)

Интерферонот ("to interfere") го добил името по неговата способност да попречува на вирусната пролиферација. Различните форми на интерферон се најбрзо продуцирани продукти од страна на организмот и најважни во одбраната против вирусите. Спаѓаат во групата на цитокините ("интрацелуларно сигнализирање") продуцирани од страна на клетките како резултат на стимулација од страна на вирусите или

други страни супстанции, но сепак директно не ја инхибира вирусната репликација. Интерфероните поседуваат имунорегулаторни функции, ја инхибираат В лимфоцитарната активација, ги активира Т клетките и ја зголемува деструктивната способност на NK клетките. Поделбата на интерфероните е извршена според функционалните карактеристики на протеинот и според видот на клетките што го продуцираат. Тип-1 е продуциран скоро од сите видови клетки стимулирани од страна на вирусната инфекција, нивната примарна функција е да индицираат вирусна резистенција на клетките. Тип-2 е секретирани од страна на NK клетките и Т лимфоцитите. Нивна главна цел е да сигнализираат на имуниот систем да одговори на инфективните агенси или туморската пролиферација.

Тип1= INF α и β

Тип2= INF- γ Тип3= IL-28,29

1.6. CRP

CRP е најиспитуваниот акутен фазен протеин. Синтетизиран е од страна на хепарот како резултат на синергистичкото дејство на IL-1 и IL-6. Способен е да реагира со С-полисахаридот од ѕидот на пнеумококите во вид на комплекси. Генот за CRP е лоциран на првиот хромозом. Структурно CRP претставува полипептид составен од 206 аминокиселини така што пет CRP мономери поврзани со нековалентни врски формираат пентамер со молекуларна тежина од 118000 D.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД И ТЕОРЕТСКИ ДЕЛ

2.1. Стрес

В. Beaton(24) забележува дека секој поединец ги инкорпорира своите сопствени стратегии за соочување со стресот ("coping strategies"). Стратегијата која ја користи индивидуата за да се соочи со стресот во некои ситуации се докажува дека има исклучително јака врска со капацитетот на имунолошкиот систем.

O'Leary(25) потенцира дека инхибицијата на емоциите може да биде уште еден стрес фактор кој негативно влијае на здравјето.

Jones(26) тврди дека користењето на стратегија дека одредено заболување е вон контрола на индивидуата претставува неефективна стратегија која може да има негативен резултат врз индивидуата.

Ефекти на стресот врз имунолошкиот систем

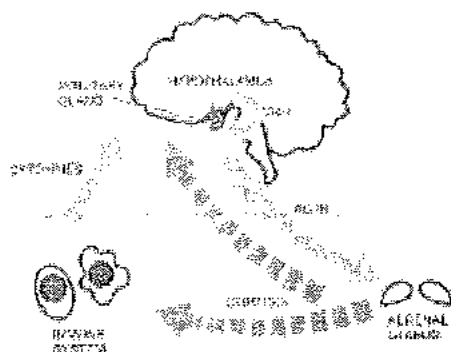
Стресот делува врз ендокриниот систем предизвикувајќи "fight or flight activation", при што се активира симпатичниот адренално-медуларен систем (САМС) и хипоталамично-питуитарно-адренално-кортикалниот систем (ХПАС).

Имунолошките молекули можат да предизвикаат промени кај нервниот систем. Можат да индицираат цел еден сет на однесување што се нарекува "sickness behavior". Сигналните молекули на имунолошкиот систем можат исто така да го активираат хипоталамусот (одговорен за стрес одговор). Преку каскада на хормони ослободени од хипофизата и од адреналните жлезди, хипоталамусот предизвикува нивоата на кортизолот во крвта да растат. Овој комплетен циклус на комуникација од имуниот систем до нервниот систем и обратно, го исклучува имунолошкиот одговор кога повеќе не е потребен. Во случај на хроничен стрес делот од мозокот што го контролира одговорот на стрес константно ќе "исфрла" стрес хормони. Клетките на имунолошкиот систем постојано се "нападнати" од молекули кои есенцијално им "кажуваат" да престанат да се борат. Така што во ситуација на хроничен стрес имуноцитите се помалку способни да се спротивставуваат на бактерии или вируси. Пациентите во овие ситуации покажуваат пролонгирано време на зараснување на рани и зголемена чувствителност на вирусни инфекции.(пр.инфлуенца). Додека малку стрес е добар, премногу стрес не е добар. Некои индивидуи може да имаат посензитивен стрес одговор отколку други.

Индивидуалните разлики во одговорот на предизвикот се генетски предиспонирани, но имаат влијание и развојните услови на околината како и искуството. (27)

Постои и обратна ситуација: ако организмот од било кои причини не е способен да произведе доволно стрес хормони, нема да може да ги

“исклучи” имуноцитите кога тие веќе нема да бидат потребни. Тие продолжуваат со својата активност неконтролирано и резултираат со автоимуни заболувања. Ефектите кои нервниот систем ги имаат врз клетките на имунолошкиот систем зависат од: видот на хемиските медијатори во нервниот систем, каде истите се произведуваат, од каков вид на нервни завршетоци потекнуваат, дали се во крвната циркулација или не и сл. (28) Сл.11



Експозицијата на стрес може да предизвика гликокортикоидниот хормон да биде хиперактивен што предизвикува пад на норепинефрин нивоата во locus coeruleus неуроните. Индивидуата станува инактивна и неемоционална. Стрес хормоните ослободени од ендокрините жлезди при епизоди на стрес влијаат врз леукоцитите.

Сл.11. Стрес и болест, превземено од Harrison Wein, Stress and Disease(28)

При високи нивоа на кортизол, се намалува бројот на леукоцитите, се намалува отпорноста кон респираторните инфекции.

Истражувањата покажаа дека физиолошките стресори предизвикуваат промени во CD клетките, зголемувањето на бројот на CD8 и супресија на имунолошката функција. Сепак овој одговор е забележан само кај оние субјекти кои манифестираат зголемена фреквенција на срцевата работа и промени во катехоламините во тек на дејството на стресорите. Така е создадена теоријата дека постојат два типа на индивидуи: индивидуи кои во помала мера реагираат на стресот “low reactors” и индивидуи кои стресот силно ги афектира “high reactors”. Вторите се сигнификантно афектирани од стресот, што се манифестира со зголемена срцева фреквенција, зголемен крвен притисок, зголемено излучување на катехоламини и квантитатвно зголемување на CD8 клетките. “Low reactors” покажуваат многу мала или скоро никаква промена во овие сфери. (29)

Катехоламините се хемиски супстанции продуцирани со цел да вршат нервна трансмисија (допамин, епинефрин, норепинефрин).

Зголемените нивоа на епинефрин и норепинефрин ја супримираат функцијата на имунолошкиот систем и функцијата на “natural killers cells”.

Стрес → катехоламини → CD8 → супресија → ризик за вирусни инфекции

Стрес → хистамин → бронхоконстрикција (кај астма)

Стрес → алтерира потреби за инсулин → дијабет

Стрес → промени во HCl → промени во гастроинтестиналниот систем
пептичен улкус, улцеративен колит

Стрес → атеросклероза

Капацитетот на имунолошкиот систем е истрошен при фреквентна активација на автономниот нервен систем во случаи на хроничен стрес. Се смета дека позитивниот став на индивидуата корелира со зголемената способност на имуниот систем за реакција при различни заболувања на организмот. Во случаи каде пациентите доживуваат интензивен стрес при хируршки интервенции се забелжува дека имаат подолг период на заздравување на раните. (30)

Стресот го старее имунолошкиот систем

IL-6 природно се зголемува со возраста и поврзан е со заболувањата на срцето, тип 2 дијабет, остеопороза и други кондиции поврзани со возраста. Утврдено е дека оние индивидуи кои долго време биле под хроничен стрес, продолжуваат да имаат високи нивоа на IL-6 и по престанок на дејството на хроничниот стресор. Исто така покажуваат висока вулнерабилност на вирусни инфекции, зголемен крвен притисок и побавно зараснување на рани.

State of mind affects one's state of health (mind-body interaction) (31, 32, 33, 34)

2.2. Хируршка траума и инфламација

Артериоларен дијаметар

Директно по хируршката траума настанува локална вазоконстрикција независна од TNF- α . Артериоларниот дијаметар се зголемува во првите 24ч од траумата ($92.7 \pm 3.0 \mu\text{m}$). Следните 7 дена по траумата се забележува минимално или несигнификантно зголемување на дијаметарот. Бројот на леукоцитите адхерирани на ендотелната мембрана на посткапиларните венули сигнификантно се зголемува на 447.4 ± 79.6 на mm^2 во тек на првите 4ч и го достигнува пикот после 8ч (982.9 ± 203.7 на mm^2) и продолжува бројот да биде висок и во тек на првите 24ч и постепено се нормализира во тек на 7-те дена на посттрауматскиот период. Во првите 8ч нивоата на микроваскуларната пермеабилност се зголемува од 0.53 ± 0.04 на 0.79 ± 0.10 . (35)

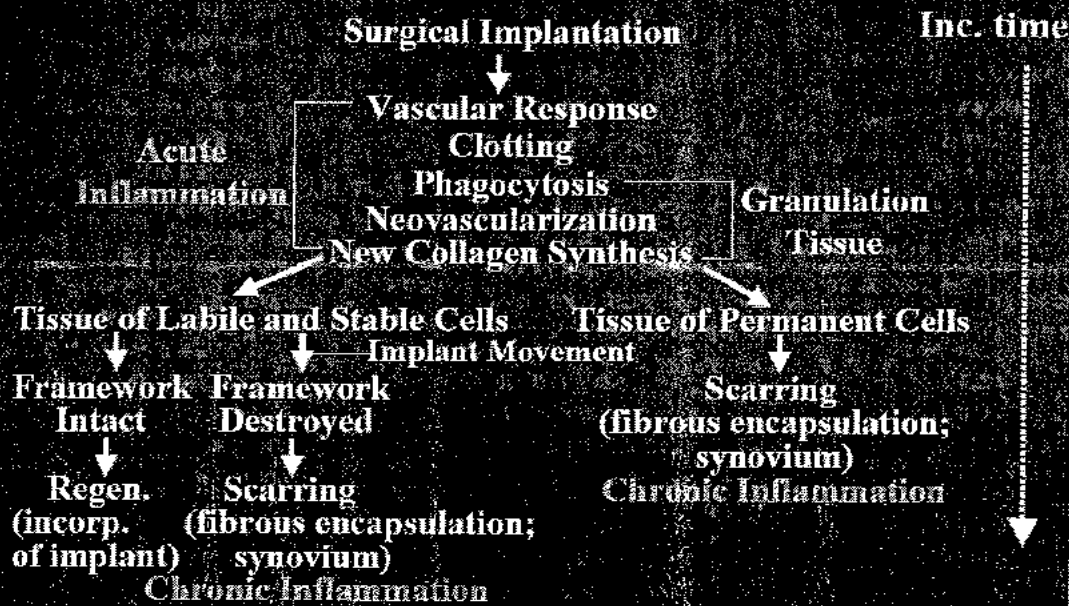
Nakao & Segal (36) рапортираат за промените во должината на мускулите (хирушко истегнување на мускулите) кои влијаат на микроваскуларната геометрија на артериоларно ниво. Welsh & Segal (37) посочуваат дека независно од ЦНС, норепинефрин нивоата ослободени од периартериоларните симпатички неурони се причина за артериоларната констрикција. TNF- α нема вазодилататорно дејство.

Група автори ги измериле предоперативно нивоата на TNF- α , IL-6 и IL-8 и комплемент. Пациентите се генотипизирани за TNF- α , позиција-308G/A полиморфизам (gvanin/adenin транзиција на позиција 308 во TNF полимерот) и TNF- β -NcoI полиморфизам (биалеличен рестриктивен полиморфизам на должина во првиот интрон на TNF- β генот). Постоперативните алтерации т.е зголемувањето или намалувањето на цитокинските нивоа сигнификантно зависат од TNF генскиот полиморфизам. Инфекциите, тешките повреди и хируршката траума е познато дека го афектираат целуларниот имунитет, кој се смета дека е одговорен за секундарните компликации пр.сепса или "multiple system organ failure". Детекцијата на "ex vivo" LPS (lipopolisaharid)-стимулиран цитокински одговор е широко употребуван како индикатор на компромитиран одговор на домаќинот при акцидент или хируршка траума. Понатаму, варијабилност на цитокинската продукција и генетска предиспозиција кон фатални инфективни заболувања се предлагаат од страна на истражувачите. Анализите покажале дека 40% од пациентите реагирале со зголемен цитокински одговор после траумата, а 60% од пациентите со намален цитокински одговор. Овие субсеквентни одговори после хируршката траума се асоцирани со сигнификантни разлики предоперативно. Овие резултати силно индицираат на пред-постоечки разлики во леукоцитарната функција што влијае на специфичните алтерации после траумата. Според авторите постојат 3 типа на реактивни пациенти: цитокин ниско-реактивни (TNF- α , IL-6, IL-8) на LPS по траума (тип1), пациенти со интермедиерен цитокински одговор (тип2) и висок цитокински одговор (тип3) после траума. (38)

Со цел да се детерминира ефектот на хируршката траума врз неутрофилната функција, е анализирана неутрофилната функција со мерење на TNF, цитокин индуциран неутрофилен хемоатракт, growth-regulated oncogene (CINC/GRO и NO (nitric oxide) продукцијата. Обсервациите индицираат на тоа дека хируршката траума индицира продукција на NO, TNF- α , CINC/GRO и неутрофилната функција (хемотакса, фагоцитоза, активна оксиген продукција). L-NMMA (N-nitrodimethyl-L-arginine acetate) ја модулира функцијата на неутрофилите и продукцијата на CINC/GRO и TNF- α по хируршката траума. (39)

Yannas I.V., Spector M. (40) посочуваат дека како реакција на хируршката траума -инсерција на имплантанти, се активираат низа имунолошки процеси, во прв момент акутната асептична инфламација, а во подоцнежниот период следува хронична реакција на периимплатното ткиво со перманентна присутност на макрофагите и фибробластите на површината на имплантите со нивните активни имунолошки продукти. (Сл.12.)

RESPONSE TO IMPLANTS: WOUND HEALING



CHRONIC RESPONSE TO IMPLANTS

- **Persistence of macrophages* at the implant surface**
- **Presence of fibroblasts***
- **Proliferation and increased matrix synthesis of fibroblasts can result from mechanical perturbation by the implant or by agents released by the implant, leading to an increase in the thickness and density of the scar tissue.**
- **Fibroblast contraction can result in scar contracture.**

Сл.12. Имунолошки одговор при инсерција на имплантати, превземено од Yannas I.V., Spector M., "Formation of soft tissue and bone around implants, the chronic response to implants" (40)

2.2.1. Периост

Периостеумот претставува ирегуларна сврзно-ткивна мембрана која ја покрива целокупната површина на коската, освен зглобовите (таа површина е покриена со хијалина рскавица) Периостот се однесува и како атачмент за мускулите и зглобовите. Поседува ноцицептивни нервни завршетоци кои го прават многу сензитивен при манипулација. Периостот е поврзан за коската со силни колагенски влакна-Шарпеови влакна, кои екстендираат до надворешните циркумферентни и внатрешните интерстицијални ламели. Се состои од надворешна фиброзна обвивка (содржи фибробласти) и внатрешна обвивка "камбиум" која содржи прогениторни клетки. По коскено оштетување се развиваат во остеобласти кои се одговорни за зголемување на коскената маса. (41, 42)

Одговор на периостот на траума

Во тек на хируршката траума се "кине" гингивалниот атачмен. Се формира нов јункционален епителиум после 7 дена. Во сврзното ткиво руптурираните гингивални и трансептални колагени влакна се обединуваат по една недела.

Одговорот на периостот на траума е карактеристичен. Дислокацијата на припојната гингива или алвеоларната мукоза подразбира повреда на периостот и на коската локализирана под него. Така површината на коската е афецирана на неколку начини. Кортикалната коска го губи своето васкуларно снабдување. Целуларната покривка на коската обезбедена од периостот парцијално или тотално е оттргната. Овие два настани обезбедуваат иницијална ресорпција на коскената површина која покасно е следена со коскена депозиција за да се супституира иницијалната загуба. Во прилог на ова губење на коска како резултат на дислокацијата на гингивалната или алвеоларната мукоза, коската се губи и при остеотомија.

Значи во овие случаи, важен фактор поврзан со заздравувањето на коската е остеогенетски потенцијал на периостот кој е високозависен од возраста. Кај возрасни при подигање на флап, остеогенетската обвивка е обично "вознемирена" и остеогенезата единствено може да започне од периферијата на раната каде прогениторните клетки се уште не се "вознемирени" ("disturbed") што значи дека коскено зараснување ќе биде ограничено и ќе преовладува фиброзен цикатрикс. Кај млади пациенти клетките во камбиумот или во елевираниите флапови имаат многу висок остеогенетски потенцијал па коскената контура е комплетно регенерирана.

Користењето на антибиотиците по хируршката траума на пулпарното, гингивалното или периапикалното ткиво е докажано дека го промовира гингивалниот и периодонталниот атачмент. (43)

2.2.2. Цитокините и хируршката траума

Сите штетни стимулиси и механички оштетувања делуваат на "будење" на одговорот на организмот наречен акутен фазен одговор, кој цели да ја минимизира штетата и да започне со процесот на заздравување. Често, не се работи за оптимална реакција, но за хипо или хипер реакција, иако поголемиот број на реакции есенцијално се бенефит за домаќинот. Директниот ефект на анестезијата на имунолошки клетки (44,45), хормоналните промени разбудени од страна на стресот (46), супресорната активација (47,48) појавата на супресивните серум фактори (49) и промените на цитокинската продукција (50,51,52,53) исто така се земаат во предвид дека играат улога во постхируршката имunosупресија.

Цитокините поседуваат мултипли биолошки функции; водење на целуларниот раст, мобилност, диференцијација и функција на имунолошки клетки, заздравување на рана и обнова, инфламација и имунитет (54). Претставуваат екстремно потентни пептиди и протеини кои дејствуваат со концентрации од 10^{-10} до 10^{-15} по пат на врзување со специфични рецептори на површината на таргет клетките. Се секретираат индивидуално или како дел од координиран одговор. Нивната активност често се поклопува или синергизира со други медијатори и еден цитокин може да индицира секреција на други цитокини продуцирајќи каскада на биолошки ефекти.(55,56)

Цитокинските мерења клинички се изведуваат на периферната крв, но отсуство на детектибилни цитокини во периферната крв, често не ја исклучува локалната продукција на цитокини во повредениот или инфламиралиот орган.(57)

IL-1 и TNF

Спектарот на биолошкото дејство е многу слично на овие цитокини. IL-1 и TNF ја овозможуваат активноста на T-helper-ите со помош на антиген презентирачките клетки. Тие го промовираат костимулаторниот сигнал кој ги активира T лимфоцитите, преку контактот на антиген презентирачки клетки со MHC-специфични T helper клетки.(58) Овие цитокини продуцирани од страна на макрофагите кои се одговорни за постоперативното ткивно санирање и ремоделирање, го иницираат процесот на коскена репарација, интрамембранозна коскена формација и трабекуларна коскена ремоделација.(59)

IL-1 го продуцираат сите клетки со нуклеус (вклучувајќи ги моноцитите, макрофагите, B-лимфоцитите, NK (natural killer) клетките, фибробластите и мускулните клетки. Молекуларната тежина на IL-1 изнесува 17,500D. Хуманиот IL-1 е претставен со две молекуларни форми IL-1 α и IL-1 β . Потенцијалот и биолошките ефекти се идентични на двете форми и тие се врзуваат со сличен афинитет на рецепторите.(60) Двете форми се кодирани од различни гени со различни аминокиселински секвенци и поврзани во три димензионални

нивоа. Некои клеточни типови продуцираат и трет ген кој кодира протеин IL-1 рецептор антагонист (IL-1ra) и претставува компетитивен инхибитор на IL-1 α и IL-1 β . IL-1 ја индицира продукцијата на други цитокини.

Неколку ткива продуцираат IL-1 константно пр.кожата содржи сигнификантни нивоа на IL-1, потта и урината. За разлика од ова макрофагите и др.клетки продуцираат IL-1 само при надворешни стимулуси пр. бактериски полисахарид (LPS).

IL-1 предизвикува неколку мерливи клинички и биолошки активности, индукција на зголемена телесна температура, активација на ендотелни клетки и неутрофили, експресија на атхезивни молекули, индукција на хипотензија и шок.(61) Стимулира продукција и на други цитокини IL-2, 4, 6, 8, GM-CSF и IFN- γ (62) се зголемуваат неговите концентрации брзо после траума вклучувајќи ја и умерената хируршка траума(63).

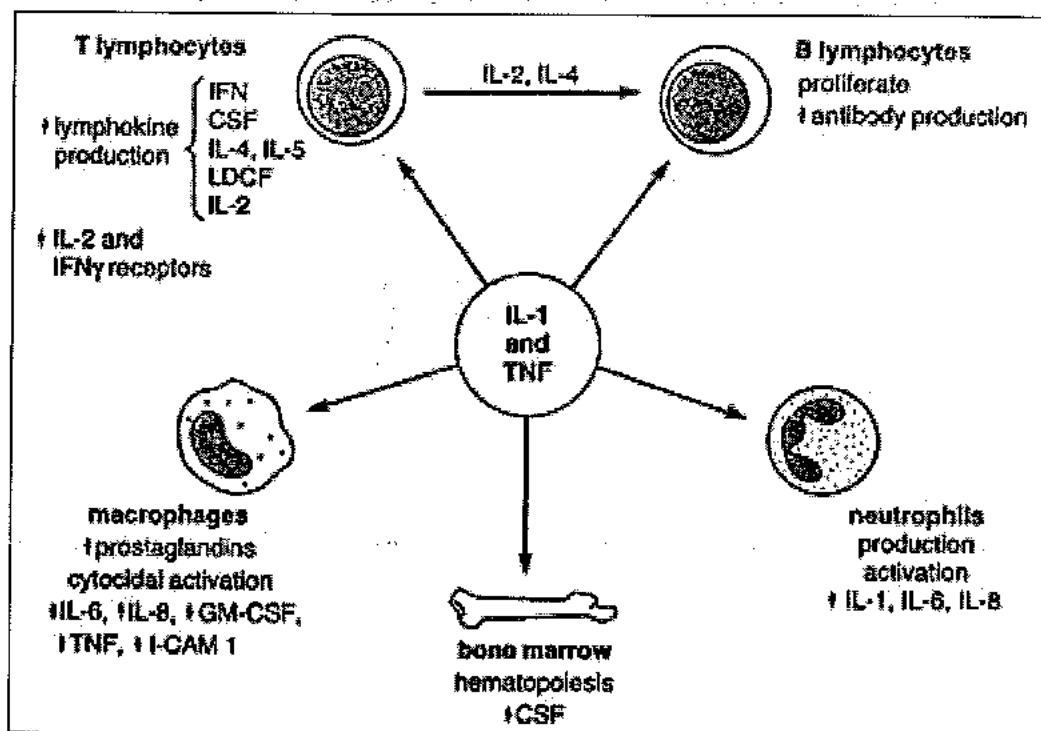
TNF е способен да се однесува независно или во коњукација со широк спектар на други фактори. Егзистира во две форми TNF α и TNF β : TNF α се продуцира од активирани макрофаги, а многу помалку од други клеточни типови, додека TNF β е примарно продукт на активирани Т лимфоцити. TNF α и TNF β се врзуваат за исти рецептори.

Поседува полуживот од 15-18 мин, сепак и краткотрајното негово присуство индицира метаболички и хемодинамски промени.(64) Во циркулацијата се присутни ендогени инхибитори (трансмембрански солубилни TNF рецептори-sTNFRs) кои ја инхибираат евентуалната нерегулирана TNF активност.

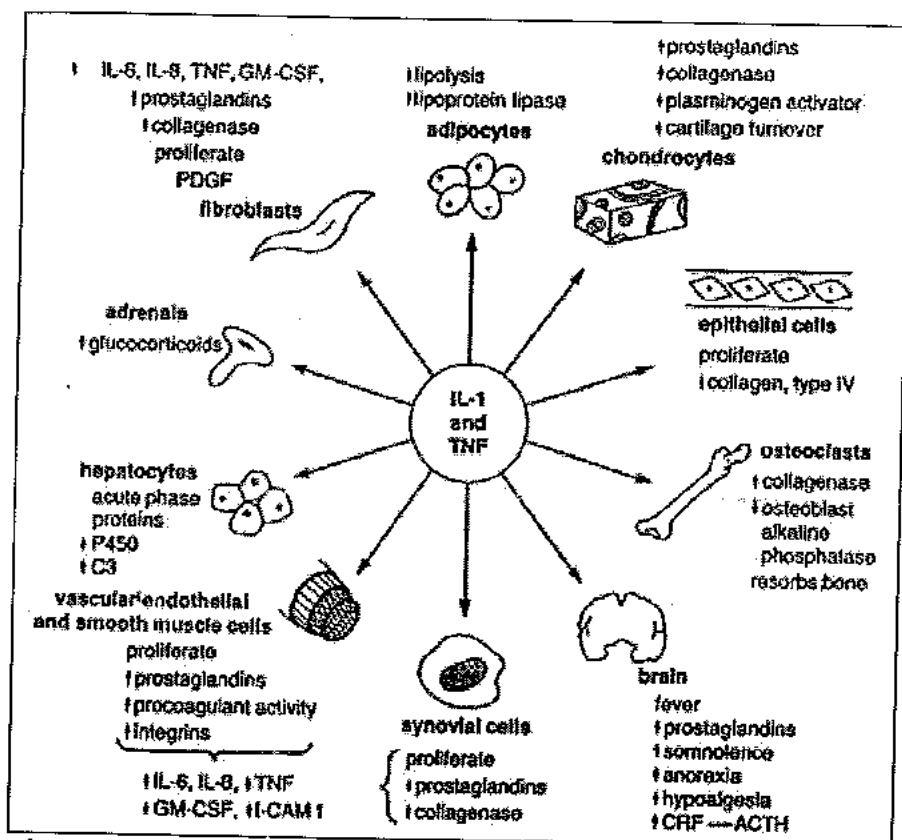
TNF α има цитотоксични ефекти на ендотелните клетки (65) го зголемува атхерирањето на неутрофилите на ендотелните клетки преку регулација на атхезивните молекули (66) и ја зголемува васкуларната пермеабилност директно и индиректно, преку неутрофилна активација(67). Го помага ослободувањето на простагландин PGE2, го активира PAF (тромбоцитниот активирачки фактор) и коагулациониот процес. TNF и IL-1 се најбитни индуктори на акутен фазен одговор. (Табела 1, Сл.13,14.)

Табела 1. Компарација на дејствата на хуманите IL-1 и TNF

Cytokines	Former terms	Principal cellular source	Principal effects
IL-1 α and β	Lymphocyte-activating factor, B-cell-activating factor, hematopoietin	Macrophages, other antigen-presenting cells, other somatic cells	Costimulation of antigen-presenting cells and T cells, B-cell proliferation and Ig production, acute-phase response of liver, phagocyte activation, inflammation and fever, hematopoiesis
TNF- α	Cachectin	Activated macrophages, other somatic cells	IL-1-like effects, vascular thrombosis and tumor necrosis
TNF- β	Lymphotoxin	Activated T _H cells	IL-1-like effects, vascular thrombosis and tumor necrosis



Сл.13. Активност на IL-1 и TNF врз хематопоеетските и лимфните ткива



Сл.14. Активност на IL-1 и TNF врз не-лимфатични клетки и ткива
 *Табелата 1 и сликите 13,14 се превземени од:
 Reber P.U., Andrén-Sandberg Å., Schmied B., Büchler M.W., "Cytokines in Surgical Trauma (68)

IL-6

Поседува молекуларна тежина од 26kD. Неговите главни карактеристики вклучуваат синергизам со IL-1 и TNF со цел да го костимулираат имунолошкиот одговор и да индуцираат продукција на акутни фазни протеини. Поседува краток животен век околу 1 час. По траума неговите вредности можат да се детектираат по 1 час, пикот на неговата концентрација го достигнува по 4-6 часа и можат да бидат присутни 10 дена во циркулацијата. Овој цитокин е константно детектиран во плазмата при што овој факт сугерира на неговата константна продукција. Утврдено е дека интестиналниот извор на IL-6 е "background" за неговите детектибилни нивоа во плазмата. Се создава и во фагоцитите, васкуларните ендотелни клетки и фибробластите.

IL-6 овозможува B-клеточна репликација, диференцијација и имуноглобулинска продукција. IL-6 и IL-1 се медијатори за акутниот фазен одговор (CRP, фибриноген, хаптоглобин, амилоид α , α -1-антитрипсин и комплемент активација- C3 и фактор Б.). Поседува имуномодулаторни карактеристики вклучувајќи иницирање на PMN

(полиморфонуклеарни леукоцити)-медирана хиперинфламација и парадоксално одложена имуносупресија на домакилот.(69,70)

IL-6 може да служи и како антиинфламаторен медијатор преку еден софистициран механизам на ослободување на sTNFs(солубилните TNF рецептори) и IL-1ra, при што доведува до атенуирање на функционалните способности на TNF и IL-1.(71) IL-1не ги регулира главните инфламаторни медијатори како на пр. PG, nitric oxid, матриксметалопротеази, и не ја вклучува синтезата на атхезиони молекули инволвирани во инфламаторниот одговор како на пр. ICAM-1.(72) IL-6 дури и инхибира неколку клучни инфламаторни одговори(72) на тој начин што влијае на излучувањето на PGE2, кој претставува моќен имуносупресивен медијатор на Т-кл и макрофагите. Од своја страна пак PGE2, индуцира ослободување на IL-10 кој е моќен антиинфламаторен медијатор кој од своја страна пак ги деактивира моноцитите. Ова го објаснува фактот зошто IL-6 го штити организмот од морталитет при септичен шок или токсичен шок, што е демонстрирано со администрирање на неутрализирачки антитела против IL-6.(73) Табела 2.

Табела 2.Фактори кои ја зголемуваат или намалуваат IL-6 експресијата

Factors inducing an increase	Factors inducing a decrease
Platelet-activating factor	Glucocorticoids
IL-1, TNF	Retinoic acid
Platelet-derived growth factor	IL-4, 10 and 13
Granulocyte macrophage colony-stimulating factor	Nonsteroidal anti-inflammatory agents
Bradykinin	Nitric oxide
TGF- β	Prostaglandin E ₂
Bacterial lipopolysaccharide	
Catecholamines	
Calcium ionophore and ionomycin	
Protein kinase C	
HIV and other viruses	
Reactive oxygen metabolites	

*Табела 2 е превземена од Reber P.U., Andrén-Sandberg Å., Schmied B., Büchler M.W., "Cytokines in Surgical Trauma"(68)

Како и да е, зголемени плазма концентрации се регистрирани при акутни состојби како хируршка интервенција, изгореници (74) и бактериска инфекција. (75) IL-6 е тесно асоциран со настаните во постоперативниот период (елективна хирургија) или после траума, зголемените нивоа на IL-6, 48 часа постоперативно претставуваат аларм за можна инфективна постоперативна компликација, присутна имunosупресија или се одговор на организмот на хиперинфламаторна состојба. (76) Постои и значајна корелација на вредностите на IL-6 и возраста. (77) Сепак, IL-6 останува цитокин најконстантно елевирани или најлесно детектибилен.

Приказ на меѓусебното дејство на цитокините:

IL-6 →		TNF-α → IL-1, IL-6
IL-1 →	CRP	TNF-α, IL-1 → IL-2, 4, 6, 8, GSM-CSF, IFN-γ
TNF-α →		

Цитокински одговор на хируршката интервенција

Хируршката интервенција и траумата индуцираат серија на инфламаторни одговори како на пример елевација на телесната температура, зголемена седиментација, леукоцитоза, и зголемени нивоа на акутни фазни протеини. Најсовремените истражувања посочуваат дека овие одговори се медирано од цитокините: IL-1, TNF, IL-6 (78,79,80,81,82). Пр. одговорот на IL-6 е детектиран 4-6 часа постоперативно и пред зголемувањето на циркулирачките акутни фазни протеини. Одговорот не е секогаш брз, но може да биде долготраен.

Постои корелација помеѓу цитокинските нивоа и степенот на хируршка траума-поекспонирана траума дава поголеми промени. (83,84) Исто така и времетраењето на хируршката интервенција и анестезијата го детерминираат цитокинскиот одговор. Shenkin et al (85) детектираат зголемени нивоа на IL-6, 30 мин. по инцизија на кожа. Cruickshank et al (86) детектира зголемени нивоа на IL-6 во тек на првите 2-4 часа постоперативно. Видот на интервенција е многу сигнификантен во однос на цитокинскиот одговор, пр. абдоминалните интервенции покажуваат висок скок на цитокински одговор.

IL-6 е во зголемена концентрација во порталниот крвоток отколку во периферната венска мрежа (87). IL-6 е единствен цитокин константно елевирани по ткивна траума (88) и постои јасна корелација помеѓу пролонгирани и екцесивни IL-6 елевации и морбидитетот и морталитетот. (89,90,91,92) Познавањето на патофизиолошкиот одговор на цитокините е база за интервентна терапија со цел да се модулира одговорот на хируршка траума.

Според теоријата на Bone (93) одговорот на цитокините на траума е поделен на 3 фази:

1. Постои локална продукција на цитокини како реакција на локална повреда

2. Мал дел на цитокините се присутни во системската циркулација што помага да се оптимизира одбранбениот механизам
3. Циркулирачките нивоа на цитокини повисоки отколку што се потребни за репараторниот период и се однесуваат на начин кој е негативен за организмот. Во оваа фаза може да биде присутен системски инфламаторен одговор, systemic inflammatory response (SIRS) кој ако не се третира може да биде фатален.

Според ова, пониски нивоа на мерливи цитокини во системската циркулација постоперативно, се целта за која вреди да се инсистира. Значи локално продуцираните цитокини потребно е да се "држат" локално.

2.2.3. Интерферони

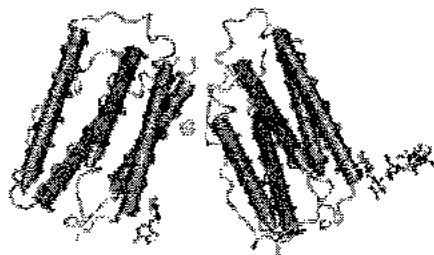
IFN- α

Порано познат како тип 1 интерферон. Составен е од 166 аминокиселини, со 23 аминокиселински варијации од кои помал дел се гликозирани. Може да биде формиран од различни типови клетки, како одговор при препознавање на вирални или бактериски нуклеински киселини. Претставува хетеродимер исто како и IRF-9 (интерферон регулаторен фактор 9).

Поседува антивирусен ефект. IFN- α ги активира околните неинфицирани клетки како и вирус инфицираните. Како резултат на ова интрацелуларно се формираат клеточни протеини кои ја инхибираат понатамошната синтеза на вирусните партикли и предизвикуваат ("dismantling") отстранување на обвивката на вирусната RNA. Овозможуваат зголемување на MHC класа 1 молекули што ги прави вирусно инфицираните клетки повулнерабилни на нападот од страна на T клетките. IFN- α ги активира NK клетките. (поседува антивирусен и антитуморски -антипролиферативен ефект) (94)

IFN- β

Порано е познат како тип1 интерферон. Претставува гликопротеин со 166 аминокиселини со 1 варијација. Продуциран е од страна на вирусно инфицирани фибробласти, но и од други типови на клетки. IFN- β се врзува за ист рецептор како и IFN- α . (Сл.15.)



Сл.15. Интерферон β , превземено од
[websajt:http://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_beta-1a](http://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_beta-1a) (94)

IFN- γ

Порано познат како тип 2. Претставува гликопротеин со 143 аминокиселини, присутен е во активна форма како хетеродимер. Продуциран е од страна на Th1(CD4+ и CD8+)клетките и NK клетките, при контакт со макрофагите кои фагоцитирале бактерија. IFN- γ се врзува за специфичен рецептор предизвикувајќи сигнална трансдукција преку STAT. IFN- γ учествува во вродениот и стекнатиот имунитет. Кај вродениот имунитет делува активирачки врз макрофагите и ја зголемува нивната микробицидна функција:

- подобрува фузија на фагозомите со лизозомите
- продукција на бактериски nitric oxide
- продукција на реактивни кислородни радикали
- индуција на антимикробни липиди
- индуција на хидролази во макрофагите и активација на 25(OH) vitamin D3 во 1,25(OH)₂ vitamin D3, без продукција на инхибитор на хидроксилази.

IFN- γ стимулираните макрофаги имаат зголемена фагоцитна способност, имаат зголемена способност за уништување на интрацелуларни патогени.

Кај стекнатиот имунитет врши стимулација на експресија на MHC-класа I и II молекули и костимулаторните молекули на антигените. Промовира диференцирање на наивни T клетки во Th1 клетки, ги активира полиморфонуклеарите и цитотоксичните T клетки и ја зголемува цитотоксичноста на NK клетките. IFN- γ секретирани од Th1 поседува вкрстена регулаторна улога во контролирање на T функцијата и индуцира превклучување кон IgG. Всушност може да ги инхибира активностите на Th2 преку индуција на IL-12 продукција од страна на макрофагите. Овој цитокин поседува улога во голем број различни типови на имунолошки одговори како на пример одложен тип на хиперсензитивност, инфламација, продукција на антитела и вирусна инфекција. IFN- γ заедно со TNF- α се цитокини инволвирани во управување на макрофагите кај хронични специфични заболувања пр. ТБЦ. (95)

Исто така, овој интерферон може да ги потенцира антивирусните и антитуморските ефекти на IFN- α . Поседува способност да го намалува создавањето на скарификационо ткиво (превенира екцесивна скарификација) преку блокирање на фибробластите и инхибирање на продукцијата на TGF- β (молекул на скарификација)

2.2.4. CRP

Kindmark во 1976 г. утврдува дека нормалното ниво на CRP кај здравата популација е 1mg/l и се зголемува околу 1000 пати при акутни инфекции.

CRP претставува индикатор за мекоткивно, коскено оштетување (посттрауматско или постоперативно) и индикатор за постоперативни компликации, како што е инфекцијата. (96)

Покачувањето се детектира најрано после 4-6 часа по оштетувањето, додека највисоки вредности кои зависат од обемот на хируршката интервенција и времетраењето, достигнува за 24-72 часа. Високите вредности перзистираат се додека организмот се наоѓа во акутен фазен одговор. Нивоата на CRP ги достигнуваат своите нормални вредности во стадиумот на репарација на ткивата. Нивото на CRP постепено опаѓа до 7 ден, комплетно нормализирање може да се очекува на 21 ден. Во случаи каде перзистира покачено ниво на CRP или постои секундарно покачување на CRP асоцира на појава на можна постоперативна инфекција. (97)

CRP има важно значење во дефинирање на имунолошкиот статус на организмот. Делува како опсонин за бактериите, имуните комплекси и може класично да го активира комплементот. Предизвикува преципитација на С-полисахаридот од пнеумококите, доведувајќи до бабрење на капсулата, комплемент фиксација и поголема ефикасност на фагоцитозата. Сите овие активности на CRP делуваат на функционирањето на NK клетките, неутрофилите и моноцитите.

2.2.5. Комплемент систем

Комплемент системот се смета за важен во патогенезата на оштетувањето на ткивото ("tissue injury") in vivo, како резултат на имунолошка, исхемична или инфективна природа на агенсот. Постојат три начини на иницијација на комплемент активација што резултираат со крајниот продукт активна C3 компонента. Thurman JM, Holers VM (98) докажуваат дека клучна улога во генерирањето на проинфламаторната комплемент активација има алтернативниот пат. Современите клинички испитувања и експериментални резултати обезбедуваат докази дека постојана активна контрола на овој пат (регулаторни протеини) е неопходна за да се превенира оштетувањето на сопственото ткиво (автодеструкција).

Kravitz MS, Pitashny M(99) испитуваат пет молекули C-Reactive Protein, Serum Amyloid P (SAP), Pentraxin 3 (PTX 3), Mannose- Binding Lectin (MBL) и Apolipoprotein A1 (ApoA1) и докажуваат дека секој од нив има улога во отстранувањето на оштетените и апоптотични клетки, како и дека нивното серумско ниво влијае на индукцијата и заштитата од автоимуни заболувања.

Marton IJ, Kiss C(100) и Szabo T(101) го испитуваат влијанието на хируршкиот третман на периапикалните лезии врз серумските нивоа на медијаторите на инфламацијата (Alpha 1 antitrypsin, alpha 2 macroglobin, CRP, haptoglobin, komplement C3 концентрација) и утврдуваат сигнификантно зголемени вредности на сите испитувани параметри преоперативно, како и сигнификантно намалување на серумските нивоа на медијаторите на инфламација во период по три месеци. Нормализацијата ("recovery") на серумските нивоа на инфективните

медијатори настанува по елиминацијата на локалната инфламација (апикален гранулом) по хируршки или ендодонтски третман.

MBL (Mannose- Binding Lectine) според Takahashi K, Ip WE(102) е еволуционо конзервиран циркулирачки одбранбен молекул на домаќинот кој се однесува како молекул за препознавање на инфективни агенси од широк спектар, игра улога на модулатор на инфламацијата и ги препознава изменетите автоантигени. ("altered self-antigens")

Од претходно изнесениот преглед на литературата, како и од многу други објавени статии во последнава деценија се добива комплетна слика за начините на активацијата на комплемент системот, неговата биолошка функција, регулаторните механизми на истиот. Во поново време се испитуваат релациите на комплемент ситемот со низа патолошки процеси како: оштетување на ткивата, автоимунитет, како и варијациите на неговите серумски нивоа при одонтогени инфекции. Посебен акцент се дава на испитувањата кои го евалуираат хируршкиот стрес и неговото влијание врз имунолошкиот систем, врз селектирани фактори на имунолошкиот систем поточно неспецифичниот имунитет.

Gajdosz R(103) ја испитува концентрацијата на C3 и C4 компонентата на комплементот, неговата тотална хемолитичка активност (Kc) како и нефелометриската (nephelometric) техника за испитување на тоталната активност на комплемент системот во предоперативниот период, непосредно по операцијата и седум дена постоперативно и констатира промени на активноста на комплемент системот како резултат на дејството на регионалната аналгезија и хируршкиот стрес.

Tajima K, Yamamoto F(104) го испитуваат имунолошкиот одговор и тоа C3 и C4 фракциите, за време на кардиопулмонален by-pass и влијанието на истиот врз постоперативниот тек.

Друга група автори Kahl W, Runge M et all (105) го потенцираат ткивното оштетување како предуслов за супресија на имунолошките параметри (IgG, IgM, IgA, komplement C3 C4, T-Lymphociti) при хируршки интервенции. Фреквенцијата на постоперативните компликации зависи сигнификантно од степенот на промената на имунолошките параметри.

Toge T, Kegoya Y, Yamagucki Y(106) потенцираат дека имуносупресијата предизвикана од хируршки стрес при терапија на карциноми може да афектира на понатамошната прогноза на пациентот особено врз појавата на резидуални тумори. Авторите ја потенцираат и неопходноста од пре и пост оперативна имунотерапија.

Слични констатации изнесуваа и Lennard TW, Shenton BK(107) , Watanabe A, Kusajama K(108) потоа Anania A, Marchigiano E(109) со посебен акцент на деликатноста на постоперативниот период при изразена имуносупресија каде им се обезбедуваат услови на инфективните агенси за инвазија како и услови за метастатски дисеминации на туморските клетки.

Механизми на ткивно оштетување

Голем број на автори ги испитуваат механизмите на ткивното оштетување, стрес условеното ткивно оштетување како и медијаторите на ткивното оштетување што доведуваат до активација на неспецифичниот и специфичниот имунитет.

Watson T(110) како и Wagner(111) ги ревидираат четирите процеси кои настануваат при повреда на на меките ткива: крварење, инфламација, пролиферација и ремоделација. Во процесот на инфламација постојат два настани и тоа васкуларни и целуларни каскади. После иницијалната вазоконстрикција следува вазодилатација со промени во калибарот на крвните садови, промени во сидот на крвните садови и нивниот пермеабилитет како и промена на протокот на крвта низ нив (flow). Причина за овие промени на крвните садови се хемиските материи, хистамин, простагландини, комплемент каскадата, леукотриени, серотонинот (5-HT), и аксон рефлексите. Во однос на целуларните настани во тек на инфламаторниот одговор авторите ја потенцираат раната миграција на PMN (полиморфонуклеарите, неутрофилите) како и моноцитите, лимфоцитите, еозинофилите, базофилите и мал број на еритроцити. Главни хемиски медијатори одговорни за хемотаксата се компонентите на комплемент системот, факторите ослободени од PMN, пептидите од маст клетките и оштетеното ткиво, PDGF (platelet derived growth factor) ослободени од оштетените тромбоцити, леукотриени(ослободени од леукоцитите, маст клетките и макрофагите) и лимфокините (ослободени од PMN)

Sofa Omoigui(112) обрнува внимание на постоењето на комплексни интеракции на инфламаторните медијатори кои се ослободуваат по ткивното трауматско оштетување и ги опишува детално различните патишта на нивното создавање. (брадикинин, фосфолипаза A2 ензим, арахидонска киселина, супстанца P, MMP-9 кој ги фклучува и колагеназите и стромализинот). Инфламаторни медијатори се: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, PG (prostaglandini), TNF α (Tumor nekrozen faktor), Nitric oxide, Substanca P (sP), Gelatinaza B (Matrix-Metallo Proteinaza MMP-9 во кои спаѓаат и колагеназите и стромализинот).

При една современа студија на Американскиот национален дентален Институт(113) се говори за простаноидите како инфламаторни медијатори кои се поврзани со сите стадиуми на акутна и хронична инфламација. При идентификацијата на двете изоформи на COX (ciklooksigenaza) се формулира хипотезата дека COX-2 е одговорен за продукцијата на PG кој го проследува ткивното оштетување, додека COX-1 е инволвиран во нормалната хемостаза. Поновите испитувања во оралниот хируршки модел на акутна инфламација претпоставуваат дека COX е присутен во оралната мукоза и може да допринесе за простаноид продукцијата во тек на акутната инфламација.

Друга група на автори јасно ја прецизираат различноста на ефектите врз имунолошкиот систем кај различни видови на ткива како и квантитативното ниво на ослободување на медијаторите на инфламацијата кај различни видови на ткива. (коскено ткиво содржи поголем број на медијатори на ткивно оштетување отколку меките ткива)

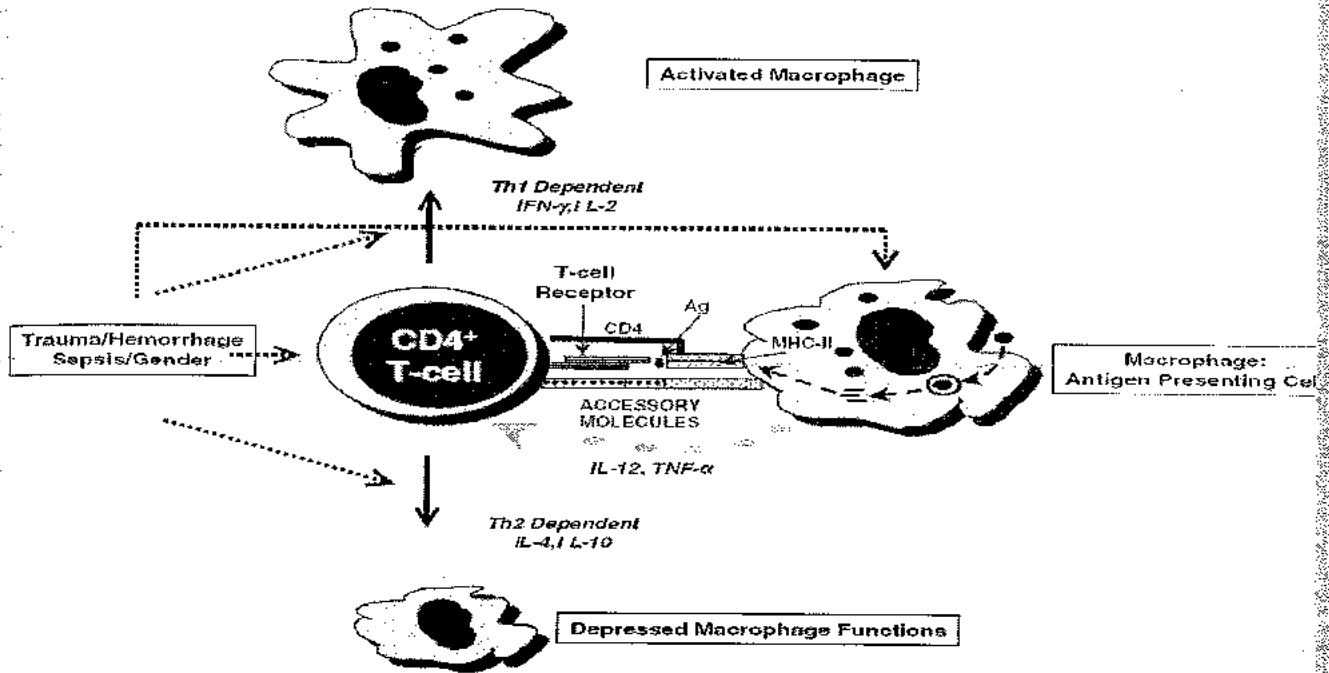
Withmann, Mattias W(114) го испитуваат влијанието на изолирани ткивни оштетувања, на меко ткиво или на коскено ткиво како и комбинирани ткивни оштетувања (мекоткивни и коскени) врз имунолошкиот систем, при што доаѓаат до заклучок дека кај комбинирани ткивни оштетувања постои сигнификантна депресија на IL2, IL3 и на IL-1, IL-6 во однос на изолираното ткивно оштетување.

Загревањето на коскено ткиво при оралнохируршките интервенции според Sternfeld DS, Ogle CK(115) квалитативно ја менуваат моноцитно-макрофагната функција дури и квантитативно и квалитативно делуваат на хематопоезата. Овие клетки продуцираат помалку акутни фазни протеини (APPs) C3 и трансферин, но имаат поголема цитотоксичност измерена според ослободувањето на 1-lactat dehydrogenaza.

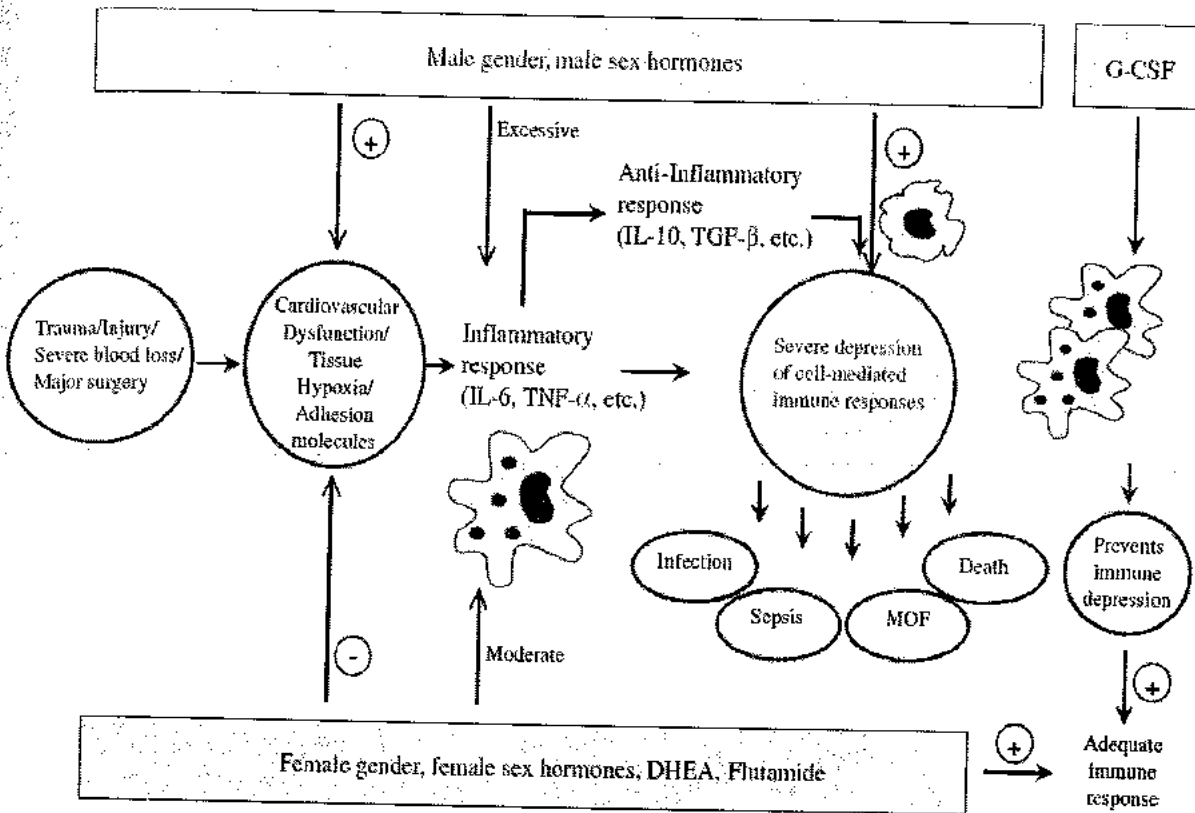
Martin Angele, Irshad Chaudry(116) посочуваат на фактот дека коскено ткиво оштетување во коњункција со траумата на мекото ткиво продуцираат протрахирана депресија на имунолошката функција за разлика од траумата на мекото ткиво без коскена траума. Овие податоци сугерираат за можните адитивни ефекти на трауматското оштетување врз депресијата на имунолошките функции.

Истите автори потенцираат на фактот дека хируршката траума и хеморагичниот шок имаат ист ефект врз антиген обработката и презентацијата. Антигенот се фагоцитира и подлежи на лизозомален катаболизам при што се разградува на антигенски пептиди. Овие пептиди се презентираат на површината на макрофагот во асоцијација со МНС-класа II молекулата на Т-хелпер, CD4+ клетките или во асоцијација со МНС-класа I молекулата стануваат таргет на Т-цитотоксичните, CD8+ клетки. Антигенската презентација во асоцијација со површинските рецептори (CD4+ Тклеточен рецептор) и со други солубилни акцесорни молекули води до Т клеточна активација. Цитокините IL-12 и TNF- α играат важна улога во Т клеточната активација. Преку Th1-зависните процеси кои се активираат под дејство на IFN- γ и IL-2 се врши активација на целуларниот имунитет и макрофагната функција. Преку Th-2 зависните процеси кои се активираат преку IL-4 и IL-10 се врши имунопарализа. Во оваа студија авторите сугерираат на можните патофизиолошки механизми на имуносупресија при хируршките интервенции: депресија на експресијата на HLA-DR (Human leukocyte antigen receptor), намалување на антиген-презентирачкиот капацитет на макрофагите, намалување на метаболитичкиот капацитет на организмот, пореметување на хомеостазата помеѓу про-инфламаторните и анти-инфламаторните цитокини, NO и простагландините се одговорни за

депресијата на антиген-презентиращките клетки, евентуалните дефекти во Т клеточната пролиферација и цитокин секреција доведуваат до редуцирана секреција на IL-2, IFN- γ и TNF- α . (Сл.16,17.)



Сл.16. Антиген обработка и презентација



Сл.17. Хипотеза за каскадата на случувања при имunosупресија,

*Сликите 16,17 се превземени од Martin Angele, Irshad Chaudry, Surgical trauma and Immunosuppression pathophysiology and potential immunomodulatory approaches (116)

3. ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Водејќи се според современите научноистражувачки трендови кои ја актуелизираат блиската релација помеѓу факторот хируршки трауматски стрес и неговото директно влијание врз првиот и непосреден неспецифичен одговор, а со цел да се обезбеди мирен и без компликации постоперативен тек со брз, комплетен и функционален "recovery" на организмот се формулираа и следниве цели на овој труд:

1. Да се определи корелацијата помеѓу видот на оралнохируршката интервенцијата и комплемент активноста (C3,C4,C1I), CRP и цитокините IL-1 α , IL-6, TNF- α , INF- α и INF- γ .
2. Да се одреди видот, степенот односно обемноста на можното трауматско оштетување при стандардните оралнохируршки процедури како на пример хируршката траума исклучиво врз меко ткиво - мукоза или кумулирана хируршка траума и врз меко и врз коскено ткиво. Да се земе во предвид комплицираноста на изведбата, како и корелацијата меѓу временскиот интервал на траење на интервенцијата и активноста на испитуваните имунолошки параметри.
3. Да се определи евентуалното влијание на полот и возраста врз имунолошката активност во периоперативниот период.
4. Да се определат серумските компоненти на комплементот, CRP и цитокините квантитативно и нивната квалитативна активност во периоперативниот период.
5. Да се определи корелацијата помеѓу имунолошкото однесување и евентуалните објективни клинички компликации во постоперативниот период.
6. Да се стандардизира еден протоколарен став за минимизирање на трауматскиот стрес, елиминирање на кумулативното дејство на други стресогени фактори од нетрауматско потекло во периоперативниот период, и да се одреди протоколарна медикаментозна терапија вклучително и имунотерапија.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

4.1. Избор на пациенти и протокол за работа

Со цел да се изведат поставените цели од испитувањето беа опфатени 40 пациенти на Клиниката за Орална хирургија при Стоматолошкиот Факултет во Скопје каде што се утврди индицираност за оралнохируршка интервенција после деталната анамнеза, екстраорален и интраорален клинички преглед и рентгенолошката анализата. Исто така полот и возраста на пациентите беа земени во предвид. Според видот на оралнохируршката интервенција се креираа две групи со по 20 пациенти, пациенти со дијагностицирани импакции и пациенти кај кои беше индицирана мекоткивна хируршка интервенција. Во оваа студија беа вклучени пациенти кои пред приемот немаа клинички знаци за инфекција или неоплазија и не беа претходно третирани најмалку три месеци пред закажаниот датум за интервенција.

Секоја хируршка интервенција беше карактеризирана со своите квантитативни и квалитативни атрибути како што се: вид на интервенција, времетраење на истата, комплицираност на изведба како и степен на хируршка трауматизација на периостот и коскното ткиво (остетомија).

Пред хируршката интервенција, 24 часа после истата како и на седмиот ден од оперативната интервенција кај пациентите се регистрираа серумските нивоа на комплемент системот C3, C4, C 1I и нивната функционалност, акутните фазни протеини (CRP) и цитокини (IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- α и IFN- γ) со што се добива комплетна слика за активноста на индивидуалниот имунитет.

Примероците од венска крв се земаа во количина од 10ml. Земените крвни примероци беа чувани на температура од 2-6°C до 24h. После тоа истите се центрифугираат и се чуваат на температура од -20°C се до моментот на лабораториското иследување.

Во интерес на испитувањето беше и корелацијата помеѓу нивните варијации пред и 24 часа по интервенција и објективните постоперативни компликации на првиот ден по интервенцијата од општ (мерење на телесна температура) и локален карактер, присуство на постоперативна болка, едем, хематом, постоперативна инфекција, тризмус и *functio lesa*. Седмиот постоперативен ден се врши "sutura ex" и е без клинички особености.

Болка- според вербална еднодимензионална скала. Нема болка, умерена, средна, јака, прејака. (Постојат и други еднодимензионални методи: нумеричка скала, визуелна аналогна скала-пациентот го засенчува местото на болка, мултидимензионални методи-прашалник по Mc-Gill, бодирање на болка, профил за болна перцепција, опсервирање на однесување.) За потребите на испитувањето во

најголема мера ги зедеме во предвид искажувањата на пациентите и нивното субјективно чувствување на болката такашто ја адаптиравме скалата и ја поедноставивме. Разликувавме отсуство на болка, присуство на умерена болка, потоа присуство на јака болка и понатаму многу јака болка-неподнослива.

Едем- окарактеризиран преку линијата која ги поврзува *angulus oris* и *tragus*, и линија која поврзува *angulus oculi lat.* и *angulus mandibulae*. Едемот беше рангиран на следниов начин: нема присуство на едем, има едем и тоа мал (1cm), потоа присуство на умерен едем (до 3cm) и голем едем (над 3 cm.)

Тризмус- отсуство или присуство кое се квалификува во три степени.

Хематом, постоперативна инфекција и нарушена функција- присуство или отсуство.

Постоперативно кај пациентите во првите 24ч, заради потребите на испитувањето и потребата од автентични резултати не администриравме антибиотска и антиинфламаторна терапија.

Протокол

Клинички наоди:

Пациент: _____

Возраст: _____

Пол: _____

Вид на интервенција: _____

Времетраење на интервенција: _____

Комплицираност: (заокружи) лесна, умерено тешка, тешка (со сепарација)

Степен на хируршка траума: (заокружи) меко ткиво, депериостирање (формирање на мукопериостално ламбо) остеотомија и тоа: една површина, две, три, четири, пет

Постоперативно:

Телесна температура: _____

Болка: 0, +, ++, +++

Едем: 0, +, ++, +++

Хематом: 0, +,

Тризмус: 0, I, II, III

Funcio lesa: 0, +

Reg.limphadenit: 0, +

Постоперативна инфекција: 0, +

4.2. Материјал за испитување

Лабараториските испитувања се извршија на Институтот за хумана имунологија и генетика при Медицинскиот Факултет во Скопје користејќи ги методите на имунонефелометрија за одредување на C3, C4, C1inh. Се користеше апаратот **CBNProSpec** од фирмата **DadeBehring** со специјално дизајниран компјутерски софтвер за автоматско одредување на бараните концентрации. За одредување на концентрацијата на цитокините (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN α и γ) се користеше **ELISA** методот и апаратот **Medgenix Diagnostics, Belgium**. За одредување на акутниот фазен протеин CRP се користеше методата на имунотурбидометриски метод и апаратот **BM/Hitachi 704 Boehringer, Mannheim GmbH**.

4.2.1. Принцип на одредување на концентрација на цитокини- ELISA метод

За одредување на нивото на цитокините можат да се користат различни телесни течности (урина, серум, плазма, синовијална течност), но како најчест примерок се користат плазмата и серумот. Потребени се од 50-200 μ L серум или плазма. Крвта се зема со венепункција, се остава да сосири и се одвојува серумот со центрифугирање (5 мин. на 4000 ввм). Доколку е потребно да се чува примерокот подолго од 1 ден, се држи на температура од -20 $^{\circ}$ C, а ако е потребно да се чуваат примероците подолго од една недела, се чуваат на -80 $^{\circ}$ C.

Концентрацијата на цитокините во примерокот се одредува со помош на ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) методот (**Medgenix Diagnostics, Belgium**). Денес постојат најразлични комерцијално достапни комплети за одредување на концентрацијата на цитокините кои не секогаш даваат приближно еднакви резултати. Имунолошките тестови претставуваат алтернатива за биолошките методи и проточната цитометрија. Едноставни се за изведување при што резултатите се добиваат за неколку часа.

Најчесто употребуваната ELISA метода користи два вида на противтела. На микротитрационата плоча со 96 бунарчиња се врзани имобилизирачки противтела и служат да ја врзат за себе материјата што се испитува. После првото плакнење на бунарчињата се додава второто противтелo. Второто противтелo кое е детектирачко противтелo поседува врзан ензим биотин, HRP (horseradish peroxidase) или алкална фосфатаза. После второто плакнење на бунарчињата се додава засилувачки раствор Amdex кој претставува специфичен мултифункционален коњугат и содржи молекули на HRP и стрептавидин. Овој коњугат се врзува за цитокинет за кого се врзани и првичното и вторичното противтелo. Врзувањето на противтелата е видно кога ензимот врзан за детектирачкото противтелo и

засилувачкиот раствор реагира со супстратот 3,3', 5,5'-тетра-метил бензидин (ТМБ). Реакцијата се стопира со додавање на сулфурна киселина. Обојувањето се чита на соодветна бранова должина со спектрофотометар или ELISA читач чиј интензитет на обојувањето е правопрпорционален со концентрацијата на испитуваниот цитокин во примерокот. Пред да се почне со работа сите хемикалии и примероци се загреваат на температура од +20-25 °Ц. Сензитивноста на методот се постигнува со дотерување на волуменот на примерокот, времето на инкубација, температурата, како и употребата на различни пуфери и различно рН.

4.2.2. Принципи на одредување на концентрација на комплемент-имунонефелометрија

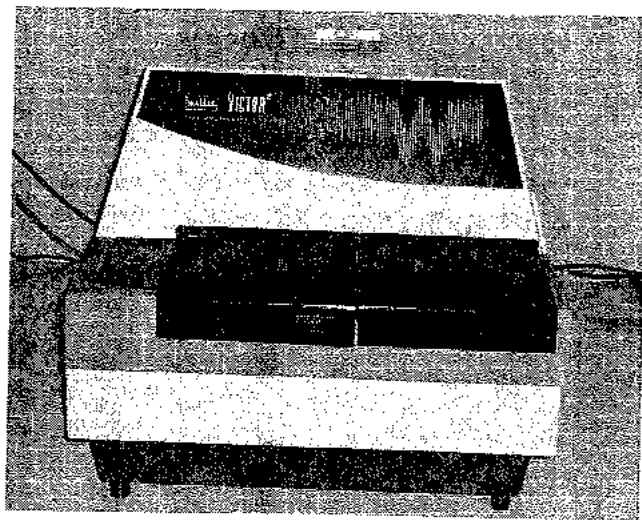
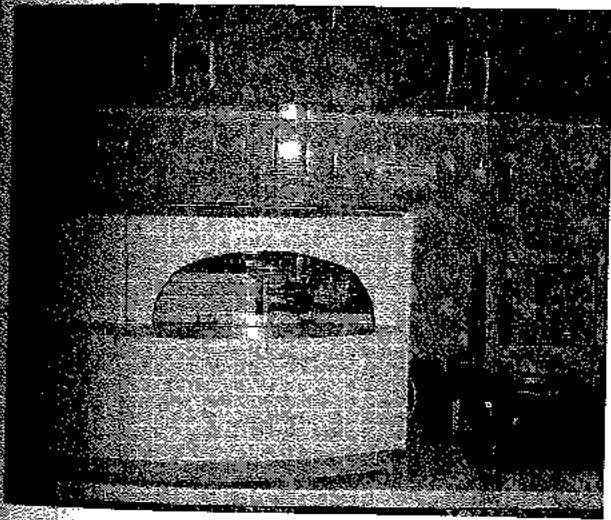
Претставува најчесто употребуван начин на одредување на протеини во телесни течности. Методата се темели на принцип на распрснување на светлоста од создадените противген-противтело комплекси. Во апаратот (CBNProSpec од фирмата DadeBehring) се создава светлост од ласерска диода со бранова должина од 840nm која минува низ киветата која содржи противтело-противген комплекси. По минувањето низ киветата светлината се фокусира и се движи кон фотодетекторот кој ја претвора во електричен импулс. Концентрацијата на протеините во примерокот се мери како разлика помеѓу сигналот пред започнување на реакцијата и сигналот по завршување на реакцијата со математичка постапка и со споредба со референтна крива. Хајделбер-Кенделовата крива фактички го отсликува соодносот помеѓу нивото на противгенот и мерениот светлосен сигнал при константно ниво на противтела и може да се подели во три дела: дел каде има вишок на противтела (односно има вишок на слободни врзани места, дел каде постои рамнотежно подрачје со еднакви концентрации на противген и противтело и дел каде постои вишок на противген. При анализа на оваа крива две вредности на концентрации на противгенот се всушност одговорни за мерење на сигналот и тоа: првата вредност (точка која лежи врз нагорниот дел од вишокот противтело) означува ниска концентрација на противген, а другата (точка која лежи на надолниот дел од вишокот на противген) означува висока концентрација на противген. Во случаи каде постои вишок на противген се изведуваат таканаречени предреакции каде дел од примерокот се приготвува со комплетно количество на реагенс. Ако за време на предреакцијата не се надмине прагот на реакцијата се пипетира вообичаено количество и се изведува мерењето, но доколку сигналот го надминува дефинираниот праг на реакција мерењето се повторува автоматски со следно разредување. Постапката се повторува се додека резултатот од предреакцијата не е под дефинираниот праг на реакција. Прагот на реакција се пресметува од предреакцискиот сигнал на горната точка од калибрационата крива,

помножен со факторот специфичен за определениот есеј и потоа се додава специфичната константа на есејот.

Ако мерениот сигнал го надминува дефинираниот праг на реакција резултатот се означува со таканаречен турбидитетен знак.

4.2.3. Принцип на одредување на CRP

CRP се одредува со имунотурбидометриски метод. (BM/Hitachi 704 Boehringer, Mannheim GmbH). Реагенсот кој беше користен содржи антисерум за квантитативна детерминација на протеините од хуманиот серум со Turbitimer (117) методот. Во имунохемиските реакции, протеините кои се содржат во примероците на хуманиот серум формираат имунокомплекси со специфични антитела од реагенсот Turbiquant. (118) Присутната концентрација на имуните комплекси се детерминира квантитативно со турбидометричко мерење на максималната реакциона брзина (rate-method). За секоја поединечна детерминација на акутно фазниот протеин се користи 500 μL реагенс. Резултатите од протеинската детерминација се пресметуваат автоматски во единици одредени од операторот (mg/l, mg/dl). Сл.18



Сл.18. Лабораториски имунолошки апарати

4.3. Статистичка обработка

Статистичката анализа изработена е со статистички програм STATISTICA 7.

Во анализата изработено е:

1. Дистрибуцијата на податоците кај сериите со нумерички белези тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks W test;
2. Кај сериите со нумерички белези изработени се: просек \pm стандардна девијација, \pm 95.0% Konfidens int., минимална и максимална вредност;
3. Кај сериите на податоци со нумерички белези, кај кои постои отстапување од нормалната дистрибуција, разликата помеѓу анализираните параметри (зависни) тестирана е со: Friedman Anova test / χ^2 (три групи), односно Wilcoxon matched pairs test / Z;
4. Кај сериите на податоци со нумерички белези, кај кои не постои отстапување од нормалната дистрибуција, разликата помеѓу анализираните параметри тестирана е со: Анализа на варијанса / F, односно, t - тест за независни примероци / t; t - тест за зависни примероци / t;
5. Разликата помеѓу серии со нумерички белези (два примероци / независни) кај кои постои значајно отстапување од нормалната дистрибуција, како и помеѓу серии со атрибутивни белези, тестирана е со Mann-Whitney U test / U/Z;
6. Односот / корелацијата кај сериите со нумерички белези испитуван е со Пирсонов коефициент на корелација / r;
7. Односот / корелацијата кај сериите со атрибутивни белези, како и кај сериите каде постои рангирање, испитуван е со Spearman rank R корелација / R;
8. Кај сериите со атрибутивни белези одредувани се проценти на структура.

Податоците се табеларно и графички прикажани.

5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Вредностите на CRP се изразени во mg/l. Додека вредностите на цитокините се изразени во pg/ml.

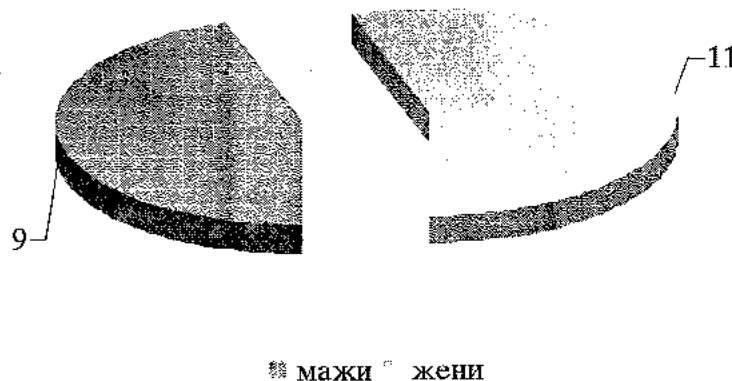
1. Пациенти со импакции (гр.1.)

Групата на пациенти со импакции ја сочинуваат 9 (45%) мажи и 11 (55%) жени (табела 1. и графикон 1.).

Табела 1. Дистрибуција по пол

Пол	Број	%
Мажи	9	45.0
Жени	11	55.0
Вкупно	20	100

Графикон 1.



Кога е во прашање видот на интервенцијата, регистрирани се 17 (85%) пациенти со импакција на 8-ми, еден (5%) со импакција на 3-ти заб, а два (10%) пациенти се со импакција на 8-ми и индицирана симултана екстракција на 7-ми.

Табела 2. Вид на интервенција

Вид на интервенција	Број	%
Импакција 8	17	85.0
Импакција 3	1	5.0
Импакција 8 +екстракција 7	2	10.0
Вкупно	20	100

На табела 3. и графикон 2. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во комплемент системот: C3; C4; C1I.

Вредноста на комплемент системот C3 (пред интервенција) варира во интервалот $1.20 \pm 0.29 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.06 - 1.34, минималната вредност изнесува 0.81, а максималната 2.06.

Вредноста на комплемент системот C3 (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот $1.35 \pm 0.33 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.20 - 1.51, минималната вредност изнесува 0.94, а максималната 2.11.

Вредноста на комплемент системот C3 (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот $1.21 \pm 0.29 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.07 - 1.35, минималната вредност изнесува 0.81, а максималната 2.06.

Вредноста на комплемент системот C4 (пред интервенција) варира во интервалот $0.21 \pm 0.08 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.17 - 0.25, минималната вредност изнесува 0.10 а максималната 0.47.

Вредноста на комплемент системот C4 (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот $0.34 \pm 0.24 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.23 - 0.45, минималната вредност изнесува 0.09 а максималната 0.99.

Вредноста на комплемент системот C4 (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот $0.21 \pm 0.08 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.17 - 0.25, минималната вредност изнесува 0.10 а максималната 0.08.

Комплемент системот C1I (пред интервенција) варира во интервалот $0.29 \pm 0.05 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.26 - 0.31, минималната вредност изнесува 0.20 а максималната 0.39.

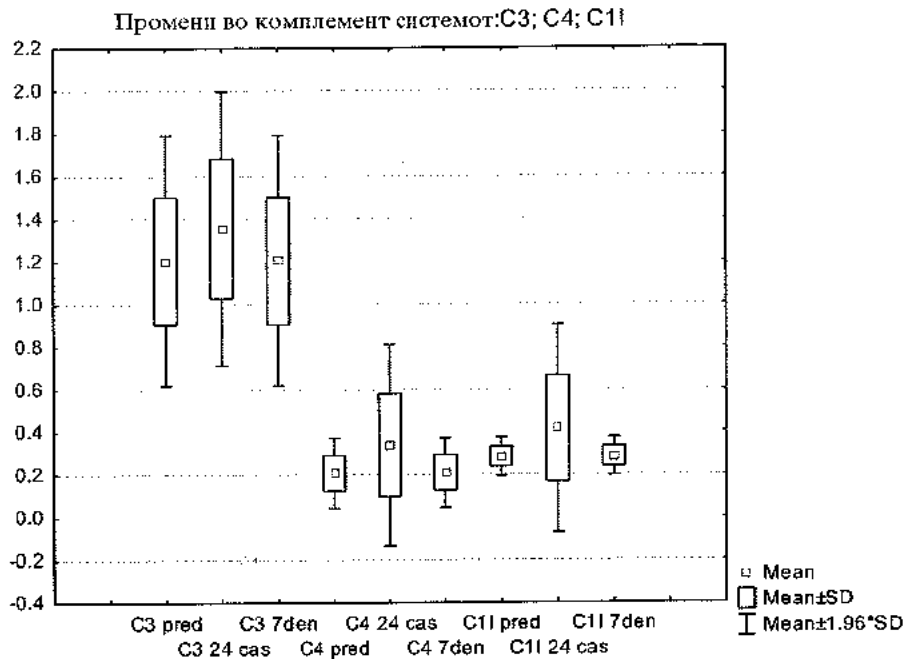
Комплемент системот C1I (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот $0.42 \pm 0.25 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.30 - 0.53, минималната вредност изнесува 0.24 а максималната 0.98.

Комплемент системот C1I (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот $0.29 \pm 0.05 \pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.26 - 0.31, минималната вредност изнесува 0.20 а максималната 0.39.

Табела 3. Промени во комплемент системот: C3; C4; C1I

Параметар	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
C3 / пред	20	1.20	1.06	1.34	0.81	2.06	0.29
C3 / 24 часа	20	1.35	1.20	1.51	0.94	2.11	0.33
C3 / 7 ден	20	1.21	1.07	1.35	0.81	2.06	0.29
C4 / пред	20	0.21	0.17	0.25	0.10	0.47	0.08
C4 / 24 часа	20	0.34	0.23	0.45	0.09	0.99	0.24

C4 / 7 ден	20	0.21	0.17	0.25	0.10	0.47	0.08
C11 / пред	20	0.29	0.26	0.31	0.20	0.39	0.05
C11 / 24 часа	20	0.42	0.30	0.53	0.24	0.98	0.25
C11 / 7 ден	20	0.29	0.26	0.31	0.20	0.39	0.05



Графикон 2.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на комплемент системот C3 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 9.00$ и $p < 0.05$ ($p = 0.011$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 3.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C3 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.35$ и $p < 0.05$ ($p = 0.018$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на C3, 24 часа после оперативната интервенција (табела 3.1).

Разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C3 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.47$ и $p < 0.05$ ($p = 0.013$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на C3, 7 дена после оперативната интервенција (табела 3.1).

Табела 3.1. Промени во комплемент системот: C3 / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
C3 пред /						

C3 24 часа	20	36.50	2.35	0.018	p<0.05	Sig.
C3 пред / C3 7 ден	20	16.5	2.47	0.013	p<0.05	Sig.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на комплемент системот C4 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 16.10$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0003$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 3.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C4 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 3.55$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0004$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на C4, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C4 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 3.07$ и $p < 0.01$ ($p = 0.002$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на C4, 7 дена после оперативната интервенција (табела 3.2).

Табела 3.2. Промени во комплемент системот: C4 / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
C4 пред / C4 24 часа	20	10.00	3.55	0.0004	p<0.001	Sig.
C4 пред / C4 7 ден	20	15.00	3.07	0.002	p<0.01	Sig.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на комплемент системот C1I (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 7.49$ и $p < 0.05$ ($p = 0.023$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 3.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C1I (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.61$ и $p < 0.01$ ($p = 0.009$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на C1I, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C1I (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $t = -1.03$ и $p > 0.05$ ($p = 0.314$) не е значајна, тоа произлегува од нормализирање на вредноста на C1I, 7 дена после оперативната интервенција (табела 3.3).

Табела 3.3. Промени во комплемент системот: CII / разлики

Параметар	N	T	Z / t	p-level	p	Sig. / N. Sig.
CII пред / CII 24 часа	20	35.00	2.61	0.009	p<0.01	Sig.
CII пред / CII 7 ден	20	/	t=-1.03	0.314	p>0.05	N.Sig.

КОМПЛЕМЕНТ СИСТЕМ

Резултатите од нашите испитувања во однос на параметарот комплемент систем се совпаднаа со следниве автори кои посочуваат на зголемување на активноста комплементот при хируршки интервенции. **Gajdosz R(103)** ја испитува концентрацијата на C3 и C4 компонентата на комплементот, неговата тотална хемолитичка активност (Kc) како и нефелометриската (nephelometric) техника за испитување на тоталната активност на комплемент системот во предоперативниот период, непосредно по операцијата и седум дена постоперативно и констатира промени на активноста на комплемент системот како резултат на дејството на регионалната аналгезија и хируршкиот стрес. **Tajima K, Yamamoto F(104)** го испитуваат имунолошкиот одговор и тоа C3 и C4 фракциите, за време на кардиопулмонален by-pass и влијанието на истиот врз постоперативниот тек.

Додека други автори посочуваат на манифестација на имуносупресија како резултат на стрес при хируршка траума. **Kahl W, Runge M et all (105)** го потенцираат тивното оштетување како предуслов за супресија на имунолошките параметри (IgG, IgM, IgA, komplement C3 C4, T-Lymphociti) при хируршки интервенции. Фреквенцијата на постоперативните компликации зависи сигнификантно од степенот на промената на имунолошките параметри.

Toge T, Kegoya Y, Yamagucki Y(106) потенцираат дека имуносупресијата предизвикана од хируршки стрес при терапија на карциноми може да афектира на понатамошната прогноза на пациентот особено врз појавата на резидуални тумори. Авторите ја потенцираат и неопходноста од пре и пост оперативна имунотерапија.

Слични констатации изнесуваа и **Lennard TW, Shenton BK(107)**, **Watanabe A, Kusajama K(108)** потоа **Anania A, Marchigiano E(109)** со посебен акцент на деликатноста на постоперативниот период при изразена имуносупресија каде им се обезбедуваат услови на инфективните агенси за инвазија како и услови за метастатски дисеминации на туморските клетки.

На табела 4. и графикон 3. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во CRP.

Вредноста на CRP (пред интервенција) варира во интервалот 2.62 ± 2.78 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.33 - 3.94, минималната вредност изнесува 0.16 а максималната 7.71.

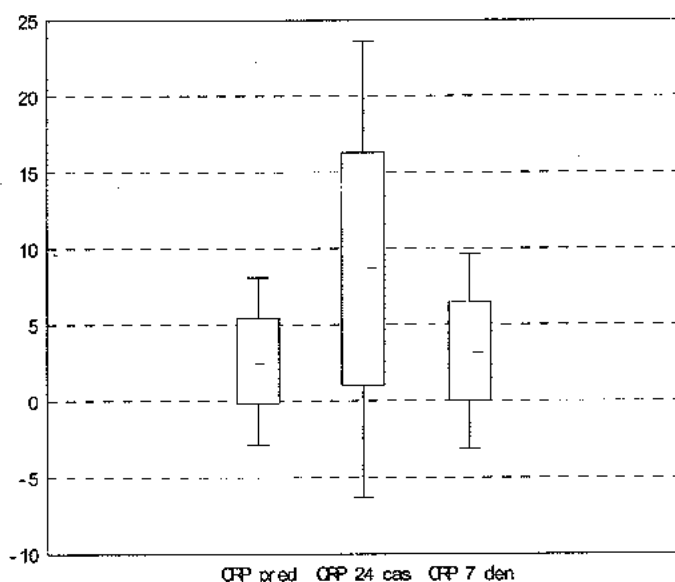
Вредноста на CRP (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 8.66 ± 7.69 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 5.08 - 12.23, минималната вредност изнесува 0.42 а максималната 27.30.

Вредноста на CRP (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 3.24 ± 3.26 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.72 - 4.76, минималната вредност изнесува 0.17 а максималната 8.99.

Табела 4. Промени во CRP

CRP	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
CRP / пред	20	2.62	1.33	3.94	0.16	7.71	2.78
CRP / 24 часа	20	8.66	5.08	12.23	0.42	27.30	7.69
CRP / 7 ден	20	3.24	1.72	4.76	0.17	8.99	3.26

Промени во CRP



Графикон 3.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на CRP (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 33.75$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0000$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна.

(табела 4.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на CRP (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 3.88$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0001$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на CRP, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на CRP (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 3.82$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0001$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на CRP, 7 дена после оперативната интервенција (табела 4.1).

Табела 4.1 Промени во CRP / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
CRP пред / CRP 24 часа	20	1.00	3.88	0.0001	$p < 0.001$	Sig.
CRP пред / CRP 7 ден	20	0.00	3.82	0.0001	$p < 0.001$	Sig.

CRP

Во најголем број на студии CRP комплетно ја заменува еритроцитната седиментација како дијагностичка процедура која зависи од голем број физички околности (волумен и облик на еритроцити, плазма концентрација на фибриноген и глобулин)

За разлика од еритроцитната седиментација, одредувањето на CRP е дијагностичка процедура која не зависи од околните физички фактори при што директно се мери специфичниот молекуларен квантитет. Кон 14 ден постоперативно, нивото на CRP опаѓа во граници на нормала, па така споредените вредности на CRP со седмиот ден постоперативно даваат статистички значајна разлика, што е знак за добар постоперативен исход на оралнохируршката интервенција односно санирањето на оперативните рани е примарно (sanatio per primam intentionem).

Висината на CRP во плазмата зависи од степенот на ткивната траума според **Steel DM, Whitehead AS (119)** и **Khreiss T, Jozsef L, Potempa L.A (120)**

Брзата евалуација на CRP во крвта ја прикажува неговата значајност како параметар за системски имунолошки одговор на организмот. CRP како маркер за системски одговор на организмот е високо сензитивен.

Пикот (највисока концентрација на CRP) се јавува вториот постоперативен ден. Колку што е посилен системскиот имунолошки одговор, поголема е веројатноста за можна инфекција (хиперинфламација).

Нормалните вредности на CRP индицираат брза постоперативна санација, но ако природниот одговор на CRP е прекинат со секундарно покачување на вредностите или перзистира покаченото ниво треба да се очекува инфективен процес според **Jenny G et al. (97)**

CRP се покачува рано, првите 4-6 часа постоперативно (или веднаш по појавата на инфекција, а пред првиот симптом, а почнува да се враќа на нормала по 4 ден, пред првите симптоми да се изгубат). Како дијагностички тест е лесен, брз и посензитивен отколку други рутински тестови на пример, степен на еритроцитна седиментација, број на леукоцити или следењето на општиот симптом телесна температура. Значи CRP претставува водечки маркер над телесната температура, еритроцитната седиментација и нивото на леукоцитите во детектирање, мониторирање, третман и предвидување на воспалителната реакција и ткивното оштетување.

На табела 5. и графикон 4. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во IL-1 α .

Вредноста на IL-1 α (пред интервенција) варира во интервалот 0.58 ± 0.41 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.39 - 0.77, минималната вредност изнесува 0.23 а максималната 1.59.

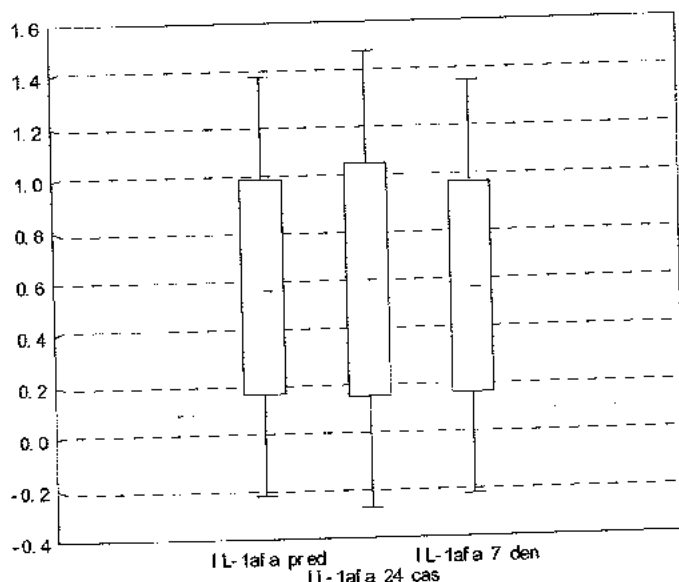
Вредноста на IL-1 α (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 0.60 ± 0.45 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.39 - 0.81, минималната вредност изнесува 0.21 а максималната 2.02.

Вредноста на IL-1 α (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 0.57 ± 0.41 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.38 - 0.76, минималната вредност изнесува 0.23 а максималната 1.58.

Табела 5. Промени во IL-1 α

IL-1 α	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
IL-1 α / пред	20	0.58	0.39	0.77	0.23	1.59	0.41
IL-1 α / 24 часа	20	0.60	0.39	0.81	0.21	2.02	0.45
IL-1 α / 7 ден	20	0.57	0.38	0.76	0.23	1.58	0.41

Промени во IL-1 alfa



Графикон 4.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IL-1 α (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 0.52$ и $p > 0.05$ ($p = 0.771$) разликата помеѓу регистрираните вредности не е значајна (табела 5.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IL-1 α (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 0.08$ и $p > 0.05$ ($p = 0.94$) не постои значајна разлика, и покрај зголемувањето на просечната вредност на IL-1 α , 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на IL-1 α (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 1.32$ и $p > 0.05$ ($p = 0.19$) не е значајна, а произлегува од нормализацијата на вредноста кај IL-1 α , 7 дена после оперативната интервенција (табела 5.1).

Табела 5.1 Промени во IL-1 α / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IL-1 α пред / IL-1 α 24 часа	20	93.00	0.08	0.94	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α пред / IL-1 α 7 ден	20	42.5	1.32	0.19	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-1

Во студиите на следниве автори се потенцирани зголемувањата на нивоата на IL-1 постоперативно: Mokart D , Capo C , Blache JL , Delpero JR(121), AO Aasen, CD Krohn and JE Wang(122), Huang Tsung-Jen; Hsu Robert Wen-Wei ; Li Yen-Yao(123)

Додека, Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ(124), I. Grzelak, W.L. Olszewski, M. Zaleska, A. Ziolkowska(125) наведуваат дека во своите испитувања не детектираат промени на серумските нивоа на овој цитокин.

За појава на можна имunosупресија даваат податоци следниве автори: Martin K Angele and Eugen Faist(126), Martin Angele, Irshad Chaudry(127).

На табела 6. и графикон 5. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во IL-6.

Вредноста на IL-6 (пред интервенција) варира во интервалот 14.47 ± 21.59 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 4.36 - 24.58, минималната вредност изнесува 0.92 а максималната 67.70.

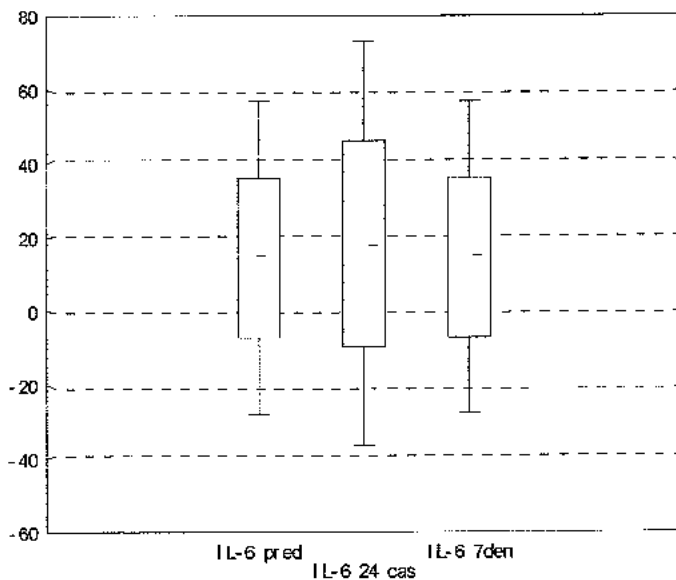
Вредноста на IL-6 (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 18.27 ± 27.92 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 5.21 - 31.34, минималната вредност изнесува 1.34 а максималната 89.90.

Вредноста на IL-6 (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 14.53 ± 21.57 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 4.44 - 26.62, минималната вредност изнесува 0.94 а максималната 67.90.

Табела 6. Промени во IL-6

IL-6	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
IL-6 / пред	20	14.47	4.36	24.58	0.92	67.70	21.59
IL-6 / 24 часа	20	18.27	5.21	31.34	1.34	89.90	27.92
IL-6 / 7 ден	20	14.53	4.44	26.62	0.94	67.90	21.57

Промени во IL-6



Графикон 5.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IL-6 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 25.60$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0000$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна. (табела 6.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IL-6 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 3.02$ и $p < 0.01$ ($p = 0.002$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на IL-6, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на IL-6 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.67$ и $p < 0.01$ ($p = 0.008$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на IL-6, 7 дена после оперативната интервенција (табела 6.1).

Табела 6.1 Промени во IL-6 / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IL-6 пред / IL-6 24 часа	20	24.00	3.02	0.002	$p < 0.01$	Sig.
IL-6 пред / IL-6 7 ден	20	33.5	2.67	0.008	$p < 0.01$	Sig.

IL-6

За зголемување на вредностите на IL-6 постоперативно рапортираат следниве автори: Roland Prondzinsky, Axel Knüpfer, Harald Loppnow (128), Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR(121), R. J. Baigrie, P. M. Lamont, D. Kwiatkowski (129), Moto Kashiwabara, Masao Miyashita, Tsutomu Nomura, Hiroshi Makino(130), Decker D, Lindemann C, Low A, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker A (131), M. Maruszynsk, Z. Pojda(132) додека Akira Kudoh, Hiroshi Katagai, Tomoko Takazawa (133) даваат податоци за нивно намалување.

На табела 7. и графикон 6. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените кај IFN- γ и IFN- α .

Вредноста на IFN- γ (пред интервенција) варира во интервалот 1.49 ± 2.02 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.54 - 2.43, минималната вредност изнесува 0.47 а максималната 7.65.

Вредноста на IFN- γ (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 1.96 ± 2.05 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.01 - 2.92, минималната вредност изнесува 0.35 а максималната 7.48.

Вредноста на IFN- γ (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 1.46 ± 1.89 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.58 - 2.35, минималната вредност изнесува 0.44 а максималната 7.05.

Вредноста на IFN- α (пред интервенција) варира во интервалот 1.83 ± 1.05 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.34 - 2.32, минималната вредност изнесува 0.97 а максималната 4.22.

Вредноста на IFN- α (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 1.74 ± 1.06 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.24 - 2.23, минималната вредност изнесува 0.81 а максималната 4.89.

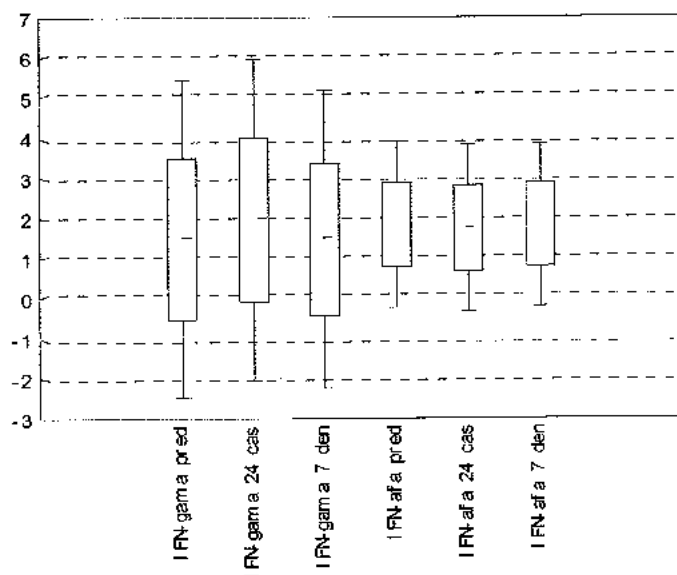
Вредноста на IFN- α (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 1.82 ± 1.03 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.34 - 2.31, минималната вредност изнесува 0.97 а максималната 4.23.

Табела 7. Промени во интерферон: IFN- γ ; IFN- α

Параметар	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
IFN- γ / пред	20	1.49	0.54	2.43	0.47	7.65	2.02
IFN- γ / 24 часа	20	1.96	1.01	2.92	0.35	7.48	2.05
IFN- γ / 7 ден	20	1.46	0.58	2.35	0.44	7.05	1.89
IFN- α / пред	20	1.83	1.34	2.32	0.97	4.22	1.05
IFN- α / 24 часа	20	1.74	1.24	2.23	0.81	4.89	1.06

IFN- α / 7 ден	20	1.82	1.34	2.31	0.97	4.23	1.03
-----------------------	----	------	------	------	------	------	------

Промени во интерферон: IFN - гама; IFN - алфа



Графикон 6.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IFN- γ (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 9.65$ и $p < 0.01$ ($p = 0.008$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 7.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IFN- γ (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.24$ и $p < 0.05$ ($p = 0.025$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на IFN- γ , 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на IFN- γ (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.15$ и $p < 0.05$ ($p = 0.031$) е значајна, произлегува од значајното намалување на вредноста на IFN- γ , 7 дена после оперативната интервенција (табела 7.1).

Табела 7.1. Промени во IFN- γ / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IFN- γ пред / IFN- γ 24 часа	20	45.00	2.24	0.025	$p < 0.05$	Sig.
IFN- γ пред /						

IFN- γ 7 ден	20	41.5	2.15	0.031	p<0.05	Sig.
---------------------	----	------	------	-------	--------	------

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IFN- α (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 0.42$ и $p > 0.05$ ($p = 0.81$) разликата помеѓу регистрираните вредности не е значајна (табела 7.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IFN- α (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 0.11$ и $p > 0.05$ ($p = 0.911$) не постои значајна разлика, при што вредноста на IFN- α , 24 часа после оперативната интервенција е пониска.

Разликата помеѓу вредностите на IFN- α (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 0.16$ и $p > 0.05$ ($p = 0.876$) не е значајна, при што вредноста на IFN- α , 7 дена после оперативната интервенција е пониска. (табела 7.2).

Табела 7.2. Промени во IFN- α / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IFN- α пред / IFN- α 24 часа	20	102.00	0.11	0.911	p>0.05	N.Sig.
IFN- α пред / IFN- α 7 ден	20	65.00	0.16	0.876	p>0.05	N.Sig.

IFN

Schinkel Christian MD; Licht Katharina MD; Zedler Siegfried PhD(134) го испитуваат однесувањето на IFN- γ и IFN- α , пред и по хируршка интервенција. Го потенцираат фактот дека IFN- γ претставува клучен медијатор за регулација на моноцитната имунолошка способност и претставува потентен проинфламаторен медијатор. Исто така помага во надминување на пострауматската леукоцитна и моноцитна парализа. Предмет на студијата бил да се дефинира потенцијалот на IFN- γ како модификатор на моноцитната активност пред и по хируршката траума. Заклучокот на студијата е дека егзогената администрација на IFN- γ е ефективна.

Jesse de Metz, Johannes Romijn, Eric Endert(135) посочуваат дека IFN- γ нема штетни ефекти на метаболитичкиот и ендокриниот систем во услови каде имунолошкиот систем кај домаќинот е активиран. Во студијата е утврдено дека IFN- γ е идеален цитокин кој го подобрува клеточниот имун одговор кај хируршки пациенти без други додатни негативни ефекти кај активираниот метаболитички и ендокрин систем.

Jorg-Matthias Brand, Peter Schmucker, Tobias Breidhardt(136) потенцираат дека ефектите од хируршката интервенција, хируршкиот стрес и анестезијата ја компромитираат оптималната функција на имунолошкиот систем. Авторите детектирале зголемени нивоа на IFN- γ

по хируршката интервенција.

На табела 8. и графикон 7. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените кај TNF- α

Вредноста на TNF- α (пред интервенција) варира во интервалот 4.81 ± 5.69 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 2.14 - 7.47, минималната вредност изнесува 0.17 а максималната 17.79.

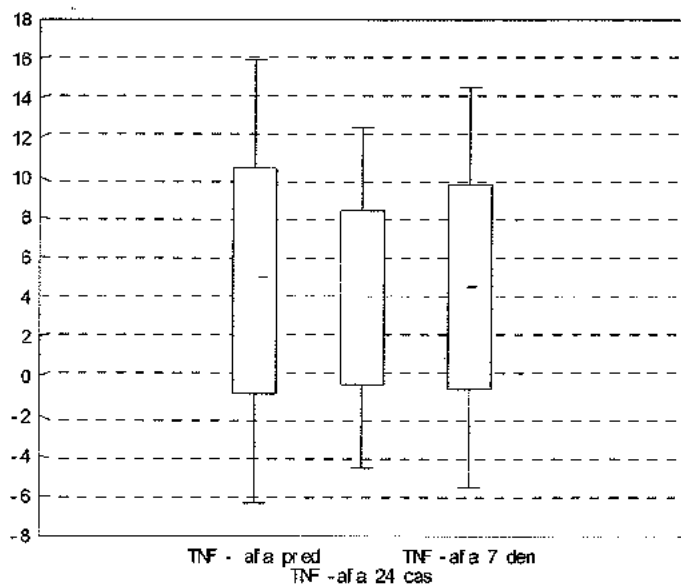
Вредноста на TNF- α (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 3.98 ± 4.37 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.94 - 6.03, минималната вредност изнесува 0.18 а максималната 13.20.

Вредноста на TNF- α (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 4.52 ± 5.14 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 2.12 - 6.93, минималната вредност изнесува 0.18 а максималната 15.99.

Табела 8. Промени во TNF- α

TNF- α	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
TNF- α / пред	20	4.81	2.14	7.47	0.17	17.79	5.69
TNF- α /24 часа	20	3.98	1.94	6.03	0.18	13.20	4.37
TNF- α / 7 ден	20	4.52	2.12	6.93	0.18	15.99	5.14

Промени во TNF - alfa



Графикон 7.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на TNF- α (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 0.03$ и $p < 0.05$ ($p = 0.049$) разликата помеѓу регистрираните вредности не е значајна (табела 8.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на TNF- α (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 0.15$ и $p < 0.05$ ($p = 0.031$) не постои значајна разлика, **при што вредноста на TNF- α , 24 часа после оперативната интервенција е пониска.**

Разликата помеѓу вредностите на TNF- α (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 1.37$ и $p > 0.05$ ($p = 0.171$) не е значајна, при што вредноста на TNF- α , 7 дена после оперативната интервенција е пониска.

(табела 8.1).

Табела 8.1 Промени во TNF- α / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig./ N. Sig.
TNF- α пред / TNF- α 24 часа	20	101.00	0.15	0.881	$p < 0.05$	N.Sig.
TNF- α пред / TNF- α 7 ден	20	61.00	1.37	0.171	$p < 0.05$	N.Sig.

TNF- α

Претставува најран и најмокен медијатор на имуниот одговор, со брз и многу краток век на постоење. Сепак може да иницира метаболички и хемодинамски промени активирајќи ги цитокините иако со полуживот од 15-18мин. Пикот во плазмата го достигнува по 90мин од стимулацијата. Претставува високо сензитивен параметар со брзи и остри пикови веднаш по оперативниот третман.

Постоперативните алтерации т.е зголемувањето или намалувањето на цитокинските нивоа сигнификантно зависат од TNF генскиот полиморфизам. Инфекциите, тешките повреди и хируршката траума е познато дека го афектираат целуларниот имунитет, кој се смета дека е одговорен за секундарните компликации пр.сепса или "multiple system organ failure". Детекцијата на "ex vivo" LPS (lipopolisaharid)-стимулиран цитокински одговор е широко употребуван како индикатор на компромитиран одговор на домаќинот при акцидент или хируршка траума. (38)

Голем број на автори Menger Michael, Vollmar Brigitte(137), Takashi Kawasaki, Masanon Ogata et all(138), Martin K. Angele, Irshad H. Chaudry(126), Akira Kudoh, Hiroshi Katagai, Tomoko Takazawa(133), сугерираат на појавата на намалување на вредностите

на TNF- α по хируршката интервенција што се совпаѓа и со нашите резултати и што упатува на евентуална имуносупресија на организмот како неадекватен одговор на стресот. Во нашиот испитуван материјал кај 50% од испитаниците дојде до намалување на вредностите на TNF- α постоперативно, а кај преостанатиот дел до зголемување на истите. Поради нехомогеноста на групата добиените резултати се несигнификантни.

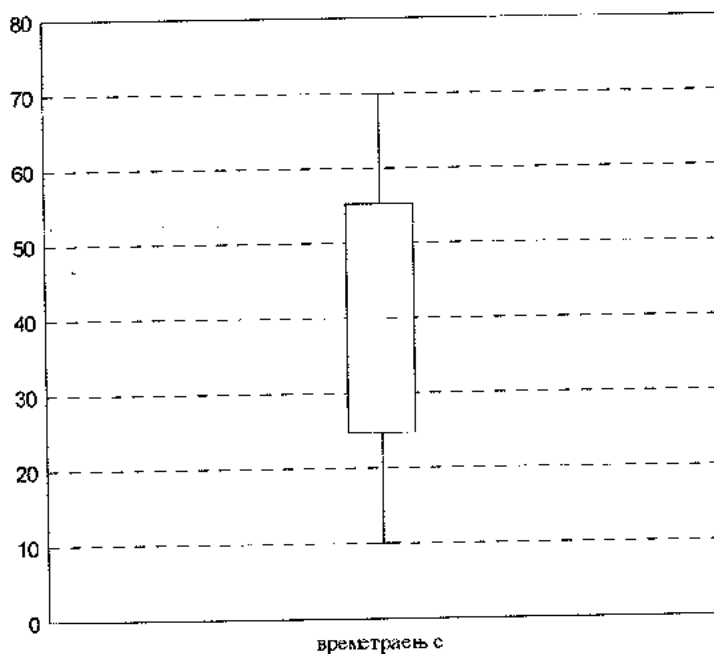
На табела 9. и графикон 8. прикажани се резултатите кои се однесуваат на времетраење на интервенцијата.

Времетраењето на интервенцијата варира во интервалот 40.00 ± 15.25 мин., $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 32.86 - 47.14, минималната вредност изнесува 16.0 мин. а максималната 83.0 минути.

Табела 9. Времетраење на интервенција

Времетраење на интервенција	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
Времетраење	20	40.00	32.86	47.14	16.00	83.00	15.25

Времетраење на интервенција



Графикон 8.

На табела 10. прикажани се податоци кои се однесуваат на комплицираност на интервенцијата.

Кај 4 (20%) пациенти интервенцијата била лесна, умерено тешка кај 12 (60%) пациенти, а кај 4 (20%) тешка (со сепарација).

Табела 10. Комплицираност на интервенција

Интервенција	Број	%
Лесна	4	20.0
Умерено тешка	12	60.0
Тешка (со сепарација)	4	20.0
Вкупно	20	100

Во однос на степенот на хируршка траума, резултатите се прикажани на табела 11..

Хируршка траума на : меко ткиво, периост, остеотомија (4 површини) регистрирана е кај 9 (45%) пациенти.

Хируршка траума на : меко ткиво, периост, остеотомија (3 површини) регистрирана е кај 4 (20%) пациенти.

Хируршка траума на : меко ткиво, периост, остеотомија (5 површини) регистрирана е кај 3 (15%) пациенти.

Хируршка траума на : меко ткиво, периост, остеотомија (1 површина) регистрирана е кај 3 (15%) пациенти.

Хируршка траума на : меко ткиво, периост, остеотомија (2 површини) регистрирана е кај 9 (5%) пациенти.

Табела 11. Степен на хируршка траума

Хируршка траума	Број	%
Меко тк.; периост, остеотомија (4 површини)	9	45.0
Меко тк.; периост, остеотомија (3 површини)	4	20.0
Меко тк.; периост, остеотомија (5 површини)	3	15.0
Меко тк.; периост, остеотомија (1 површина)	3	15.0
Меко тк.; периост, остеотомија (2 површини)	1	5.0
Вкупно	20	100

На табела 12. и графикон 9. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во телесната температура.

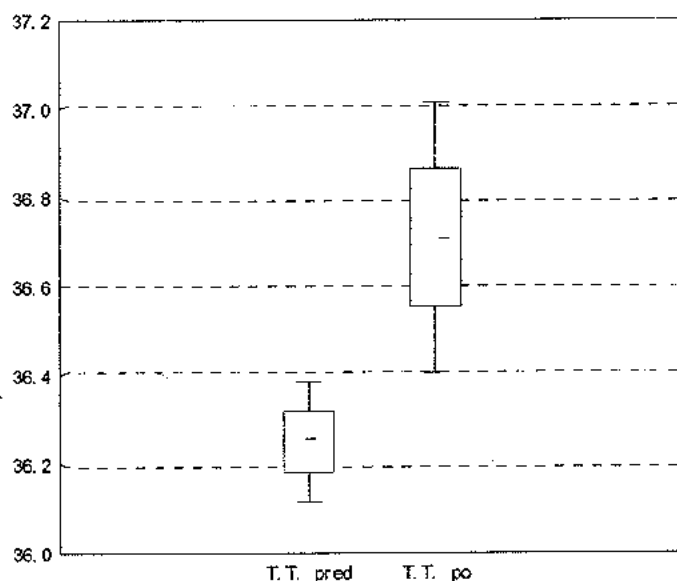
Телесната температура (пред интервенција) варира во интервалот 36.25 ± 0.07 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 36.22 - 36.28, минималната вредност изнесува 36.10 а максималната 36.30.

Телесната температура (по интервенцијата) варира во интервалот 36.71 ± 0.16 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 36.64 - 36.78, минималната вредност изнесува 36.40 а максималната 37.00.

Табела 12. Промени во телесна температура

Телесна температура	N	Mean	Confidenc e -95.0%	Confidenc e +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
Пред интервенција	20	36.25	36.22	36.28	36.10	36.30	0.07
По интервенција	20	36.71	36.64	36.78	36.40	37.00	0.16

Промени во телесната температура



Графикон 9.

За $Z = 3.92$ и $p < 0.001$ телесната температура по интервенцијата значајно е зголемена (табела 12.1).

Табела 12.1 Промени во телесна температура / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
T.T. пред /						

Т.Т. по	20	0.00	3.92	0.0001	p<0.001	Sig.
---------	----	------	------	--------	---------	------

Т.Т:

Високата т.т често е нереален скрининг и мониторинг параметар кој се јавува по појавата на инфекција според **Ostberg et al(139)** и претставува неубедлив доказ за инфекција, а опаѓа пред инфектот да биде елиминиран. Овој параметар тешко се интерпретира при присуство на антибиотици, пореметувања во хомеостазата или при други дополнителни заболувања. Според студијата на **Ostberg** постоперативната болка, високата температура, леукоцитозата и високиот степен на еритроцитна седиментација не се убедливи докази за инфекција. Овие параметри потешко се интерпретираат во присуство на антибиотици, други заболувања и промени во хомеостазата. Во нашата студија варијациите на телесната температура се движее во физиолошки граници на нормалната телесна температура- состојба на афебрилност.

Податоците кои се однесуваат на болката кај пациентите, прикажани се на табела 13.

Кај најголем број 13 (65%) на пациенти регистрирана е умерена болка, многу јака кај 3 (15%), јака кај еден (5%), а кај 3 (15%) пациенти не е регистрирана болка.

Табела 13. Болка

Болка	Број	%
Нема	3	15.0
Јака	1	5.0
Умерена	13	65.0
Многу јака	3	15.0
Вкупно	20	100

Мал едем регистриран е кај 7 (35%), умерен кај 8 (40%), голем кај 1 (5%) пациент, а кај 4 (20%) пациенти едем немало (табела 14.).

Табела 14. Едем

Едем	Број	%
Нема	4	20.0
Умерен	8	40.0
Мал	7	35.0
Голем	1	5.0
Вкупно	20	100

Во групата на пациентите со импакции не е регистриран хематом (табела 15.).

Табела 15. Хематом

Хематом	Број	%
нема	20	100
Вкупно	20	100

Кај пациентите со импакции тризмус од I степен регистриран е кај 12 (60%) пациенти, тризмус од II степен кај 2 (10%), а 6 (30%) пациенти немале тризмус (табела 16.).

Табела 16. Тризмус

Тризмус	Број	%
Нема	6	30.0
I степен	12	60.0
II степен	2	10.0
Вкупно	20	100

Во групата на пациенти со импакции, нарушена функција имале 14 (70%) пациенти, а 6 (30%) немале (табела 17.).

Табела 17. Нарушена функција

Нарушена функција	Број	%
Има	14	70.0
Нема	6	30.0
Вкупно	20	100

Регионален лимфаденит регистриран е кај 11 (55%) пациенти со импакции (табела 18.).

Табела 18. Регионален лимфаденит

Регионален лимфаденит	Број	%
Има	11	55.0
Нема	9	45.0
Вкупно	20	100

Во групата на пациенти со импакции не е регистрирана инфекција (табела 19.).

Табела 19. Инфекција

Инфекција	Број	%
Нема	20	100
Вкупно	20	100

На табела 20. прикажани се резултатите кои се однесуваат на разликите помеѓу анализираните параметри според пол.

За $Z = 2.62$ и $p < 0.01$ ($p = 0.008$) вредноста на комплемент системот C11 (24 часа по интервенцијата) кај мажите значајно е поголема него кај жените.

Разликите помеѓу останатите анализирани параметри, кога е во прашање дистрибуцијата по пол, за $p > 0.05$ не е значајна.

ПОВРЗАНОСТ ПОЛ-ИМУНОЛОШКА РЕАКЦИЈА

Машките полови хормони поседуваат имunosупресивни способности, за разлика од женските полови хормони кои поседуваат имунопротективни карактеристики според студијата на **Martin Angele, Irshad Chaudry (127)**

Табела 20. Разлики во анализирани параметри според пол

Параметар	Rank sum / мажи	Rank sum / жени	Z / t	p-level	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	mean	mean	t	0.624	$p > 0.05$	N.Sig.
	1.17	1.24	-0.49			
C3 / 24 часа	mean	mean	t	0.165	$p > 0.05$	N.Sig.
	1.47	1.26	1.45			
C3 / 7 ден	mean	mean	t	0.632	$p > 0.05$	N.Sig.
	1.17	1.24	-0.49			
C4 / пред	79.00	131.00	-1.18	0.239	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	113.00	97.00	1.41	0.159	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 7 ден	79.50	130.50	-1.14	0.254	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	mean	mean	t	0.820	$p > 0.05$	N.Sig.
	0.29	0.28	0.23			
C11 / 24 часа	129.00	81.00	2.62	0.009	$p < 0.01$	Sig.
C11 / 7 ден	mean	mean	t	0.832	$p > 0.05$	N.Sig.
	0.29	0.28	0.21			
CRP / пред	117.00	93.00	1.71	0.087	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	111.00	99.00	1.25	0.210	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 7 ден	114.50	95.50	1.52	0.128	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	105.00	105.00	0.79	0.425	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	114.00	96.00	1.48	0.138	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	107.00	103.00	0.95	0.342	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	100.50	109.50	0.46	0.648	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	98.00	112.00	0.27	0.790	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-6 / 7 ден	101.00	109.00	0.49	0.621	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	85.50	124.50	-0.68	0.494	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	102.00	108.00	0.57	0.568	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	83.50	126.50	-0.84	0.403	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	71.00	139.00	-1.79	0.074	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	103.00	107.00	0.65	0.518	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	73.50	136.50	-1.59	0.111	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	119.50	90.50	1.89	0.058	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	112.00	98.00	1.33	0.184	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	120.00	90.00	1.94	0.053	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	mean	mean	t	0.569	p>0.05	N.Sig.
	42.22	38.18	0.58			
Телесна температура по	mean	mean	t	0.558	p>0.05	N.Sig.
	36.73	36.69	0.59			

На табела 21. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу возраста на испитаниците и анализираниите параметри.

Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: возраст / C3 (пред); возраст / C3 (7 ден); возраст / C4 (пред); возраст / C4 (7 ден); возраст / TNF- α (пред).

1.1. Корелација (дадени се само статистички значајни корелации)

Табела 21. Корелација: возраст / анализирани параметри

Параметар	Pearson / r	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.53	p<0.05	Sig.
C3 / 24 часа	0.38	p>0.05	N.Sig.
C3 / 7 ден	0.53	p<0.05	Sig.
C4 / пред	0.45	p<0.05	Sig.
C4 / 24 часа	0.19	p>0.05	N.Sig.
C4 / 7 ден	0.45	p<0.05	Sig.
C11 / пред	0.18	p>0.05	N.Sig.
C11 / 24 часа	-0.06	p>0.05	N.Sig.
C11 / 7 ден	0.18	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	0.08	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	-0.06	p>0.05	N.Sig.
CRP / 7 ден	0.01	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.09	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.07	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	0.08	p>0.05	N.Sig.

IL-6 / пред	-0.15	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.32	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	-0.15	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.32	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.34	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	-0.34	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.28	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.44	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	-0.29	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.45	p<0.05	Sig.
TNF- α / 24 часа	0.18	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	0.44	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.10	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.22	p>0.05	N.Sig.

1.1.1. Корелација: Возраст / Промени во комплемент системот: C3; C4;

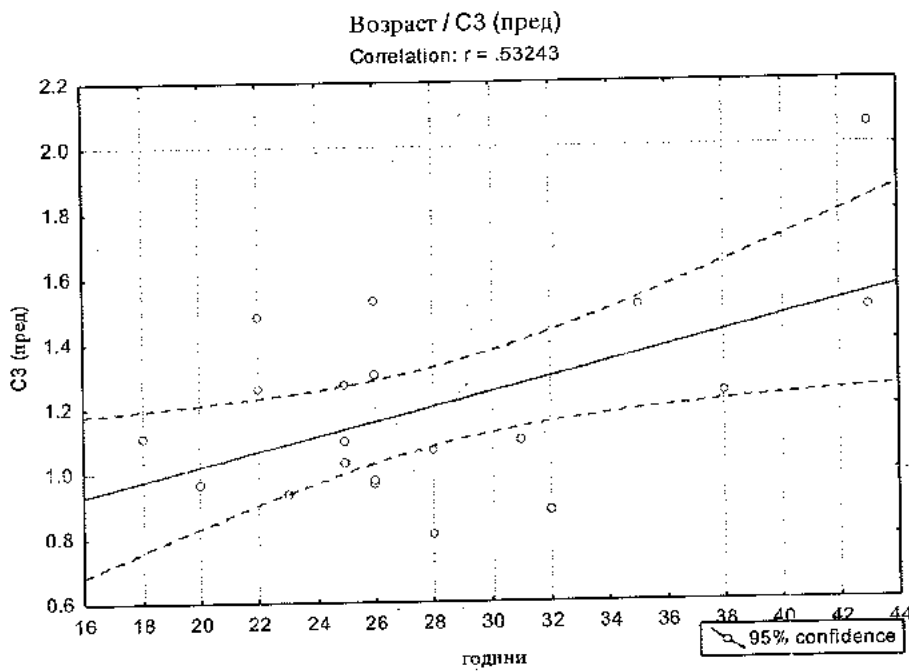
ВОЗРАСТ-ИМУНОЛОШКИ ОДГОВОР

Постојат податоци во литературата, испитувања на **Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R (31, 32, 33, 34)** дека IL-6 природно се зголемува со возраста и поврзан е со заболувањата на срцето, тип 2 дијабет, остеопороза и други кондиции поврзани со возраста. Утврдено е дека оние индивидуи кои долго време биле под хроничен стрес, продолжуваат да имаат високи нивоа на IL-6 и по престанок на дејството на хроничниот стресор. Исто така покажуваат висока вулнерабилност на вирусни инфекции, зголемен крвен притисок и побавно зараснување на рани.

State of mind affects one's state of health (mind-body interaction) (31, 32, 33, 34)

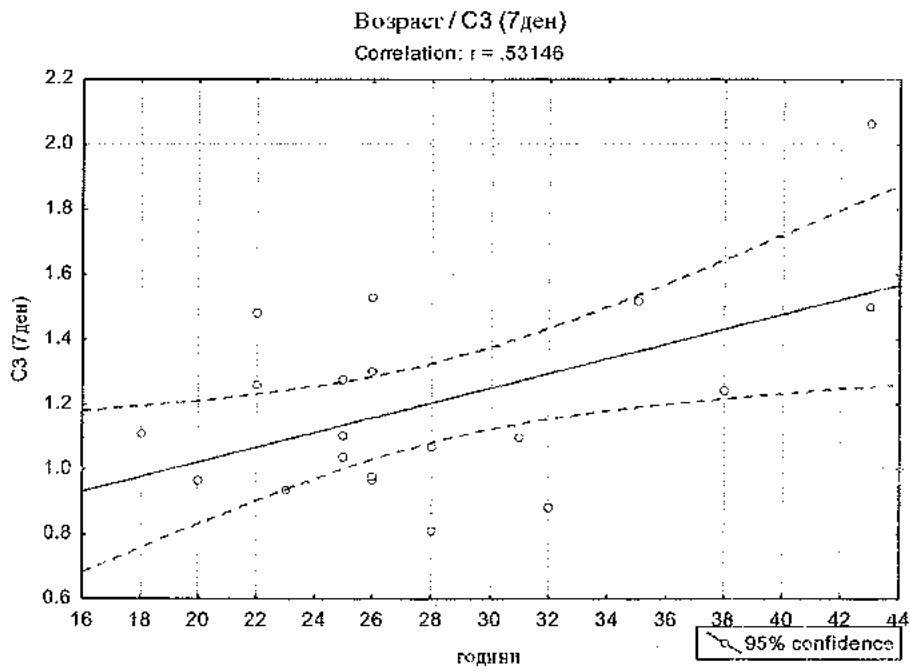
Во нашиот испитуван материјал најдовме на податоци кои укажуваат на поврзаност на C3, C4 и TNF- α промените при оралнохируршки интервенции и возраста на пациентите. Се работи за автентични резултати.

Испитаниот однос помеѓу возраста на пациентите и комплемент системот C3 (пред интервенцијата) за $r = 0.53$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на возраста на пациентите е следено со зголемување на вредностите на C3 (пред) комплементот (графикон 10.).



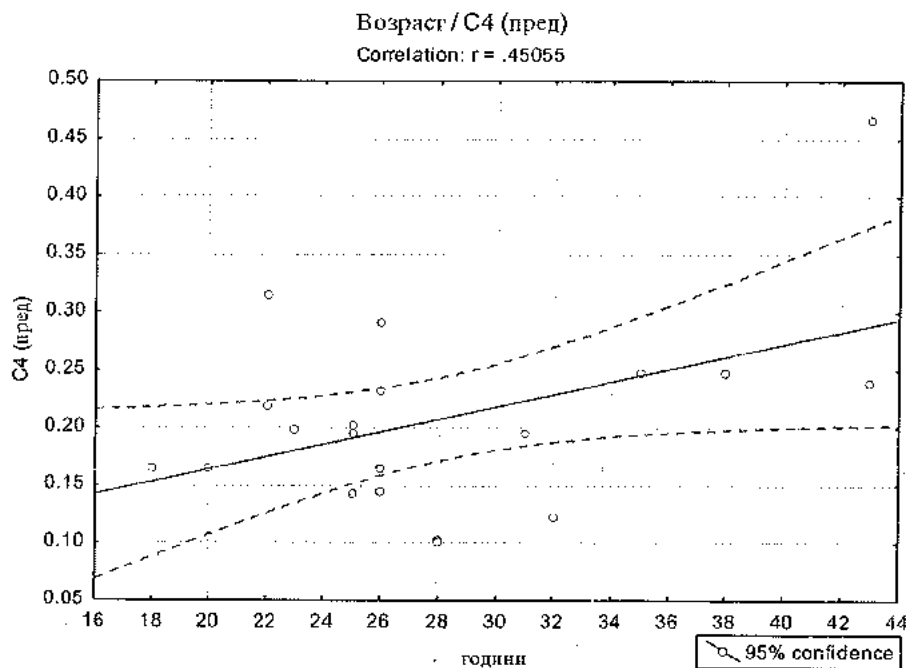
Графикон 10.

Испитаниот однос помеѓу возраста на пациентите и комплемент системот C3 (7 дена по интервенцијата) за $r = 0.53$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на возраста на пациентите е следено со зголемување на вредностите на C3 (7 ден) комплементот (графикон 11.).



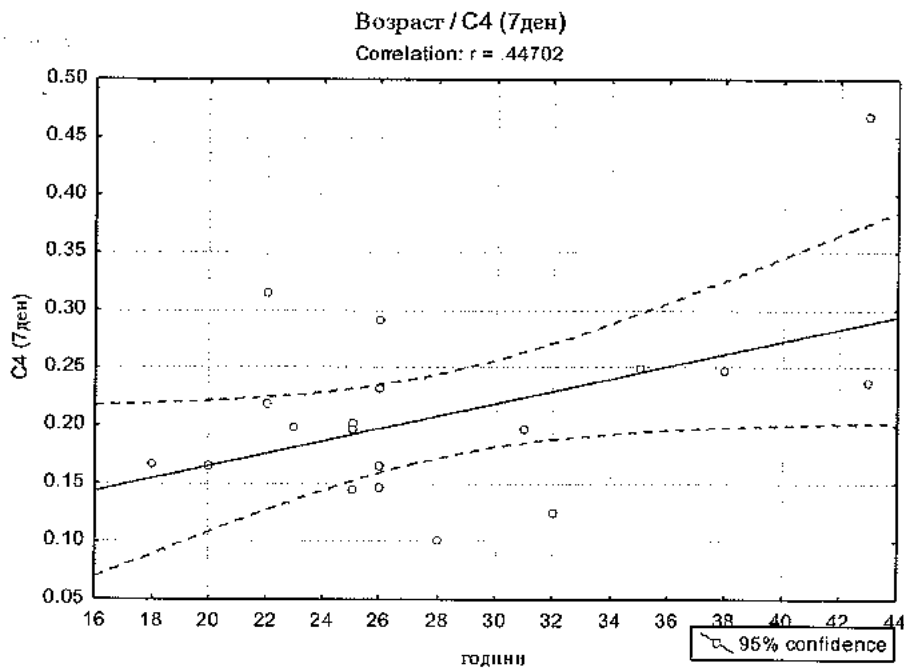
Графикон 11.

Испитаниот однос помеѓу возраста на пациентите и комплемент. системот C4 (пред интервенцијата) за $r = 0.45$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на возраста на пациентите е следено со зголемување на вредностите на C4 (пред) комплементот (графикон 12.).



Графикон 12.

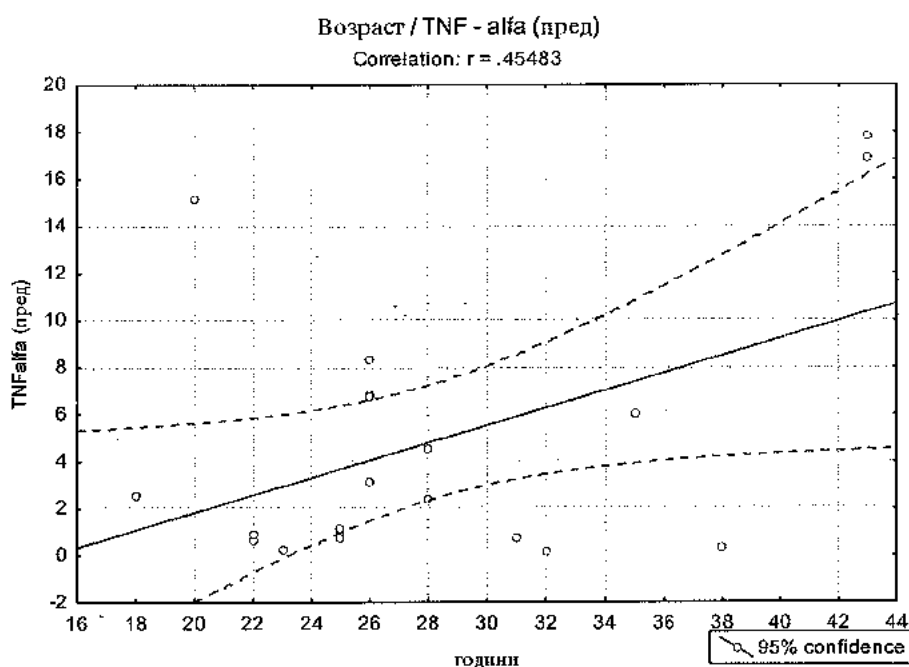
Испитаниот однос помеѓу возраста на пациентите и комплемент системот C4 (7 ден по интервенцијата) за $r = 0.44$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на возраста на пациентите е следено со зголемување на вредностите на C4 (7 ден) комплементот (графикон 13.).



Графикон 13.

1.1.1.1. Корелација: Возраст / Промени во TNF - alfa

Испитаниот однос помеѓу возраста на пациентите и TNF - alfa (пред интервенцијата) за $r = 0.45$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на возраста на пациентите е следено со зголемување на вредностите на TNF - alfa (пред)(графикон 14.).



Графикон 14.

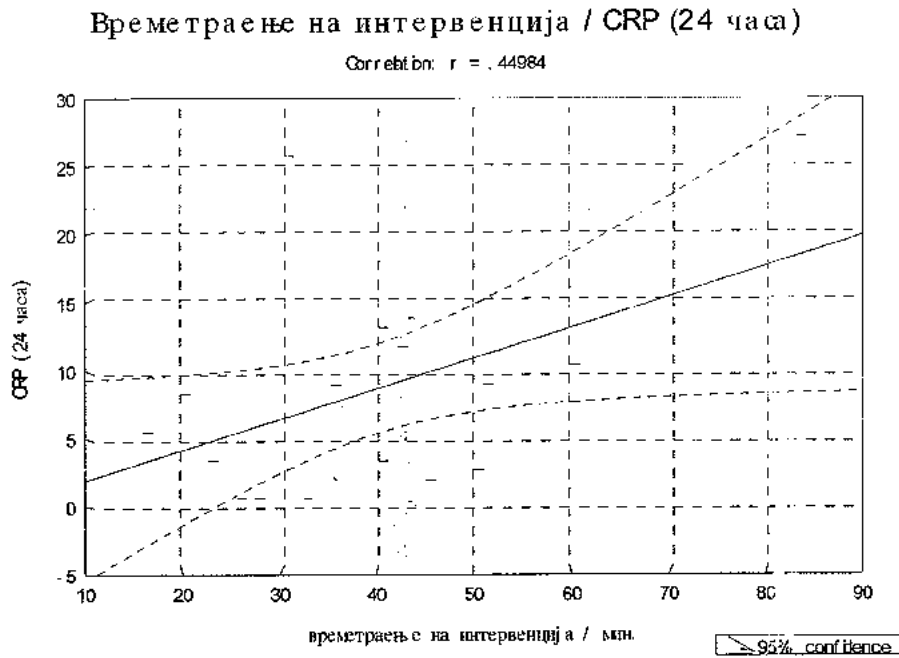
На табела 22. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу времетраењето на интервенцијата и анализираниите параметри. Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: времетраење на интервенција / CRP (24 часа); времетраење на интервенција / IFN- γ (пред); времетраење на интервенција / IFN- γ (7 ден); времетраење на интервенција / телесна температура по интервенција.

Табела 22. Корелација: Времетраење на интервенција /
анализирани параметри

Параметар	Pearson / r	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.12	p>0.05	N.Sig.
C3 / 24 часа	-0.11	p>0.05	N.Sig.
C3 / 7 ден	-0.12	p>0.05	N.Sig.
C4 / пред	0.18	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.09	p>0.05	N.Sig.
C4 / 7 ден	0.18	p>0.05	N.Sig.
C11 / пред	0.20	p>0.05	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.08	p>0.05	N.Sig.
C11 / 7 ден	0.20	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	-0.02	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.45	p<0.05	Sig.
CRP / 7 ден	0.04	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.26	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.03	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	0.27	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	-0.01	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.09	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	-0.02	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	0.53	p<0.05	Sig.
IFN- γ / 24 часа	0.19	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	0.50	p<0.05	Sig.
IFN- α / пред	0.05	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	0.03	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	0.06	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.19	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.31	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	0.12	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.66	p<0.05	Sig.

1.1.2. Корелација: Времетраење на интервенција / Промени во CRP

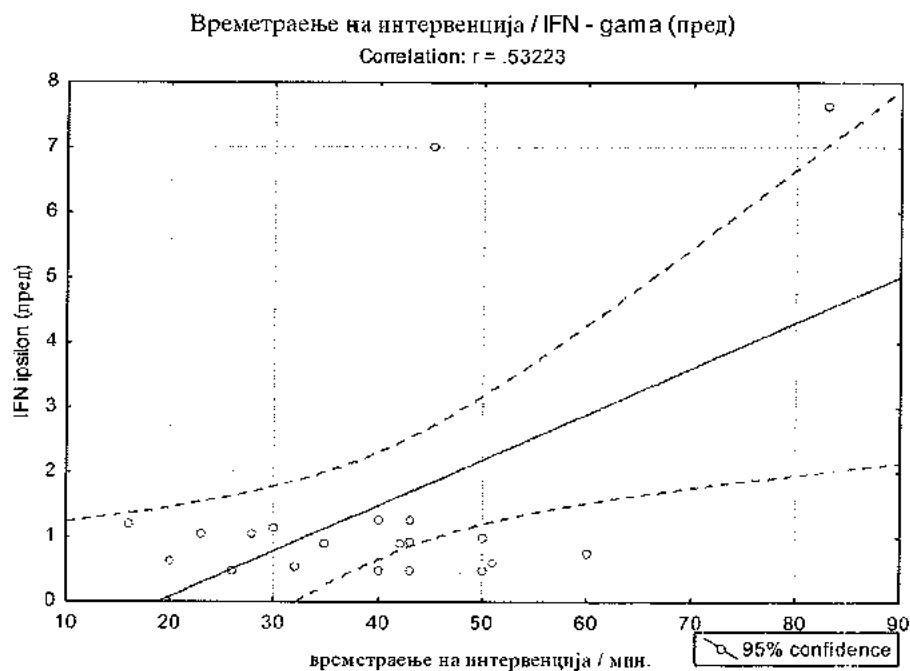
Испитаниот однос помеѓу времетраењето на интервенцијата и CRP (24 часа по интервенцијата) за $r = 0.45$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на времето на интервенцијата следено е со зголемување на вредностите на CRP (24 часа)(графикон 15.).



Графикон 15.

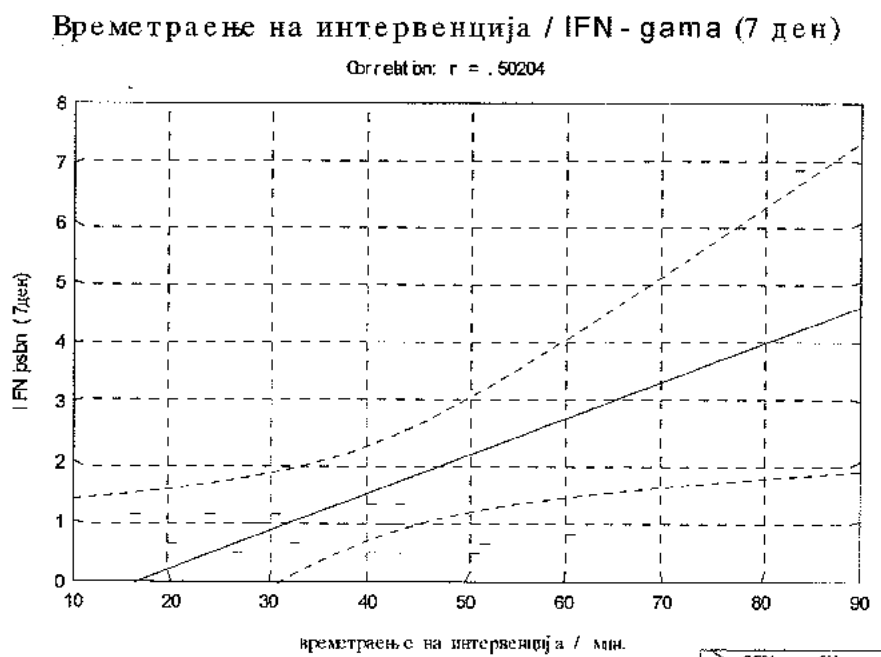
1.1.2.1 Корелација: Времетраење на интервенција / Промени во IFN - гама

Испитаниот однос помеѓу времетраењето на интервенцијата и IFN - гама (пред интервенцијата) за $r = 0.53$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на времето на интервенцијата следено е со зголемување на вредностите на IFN - гама (пред)(графикон 16.).



Графикон 16.

Испитаниот однос помеѓу времетраењето на интервенцијата и IFN - гама (7 ден по интервенцијата) за $r = 0.50$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на времето на интервенцијата следено е со зголемување на вредностите на IFN - гама (7 ден)(графикон 17.).

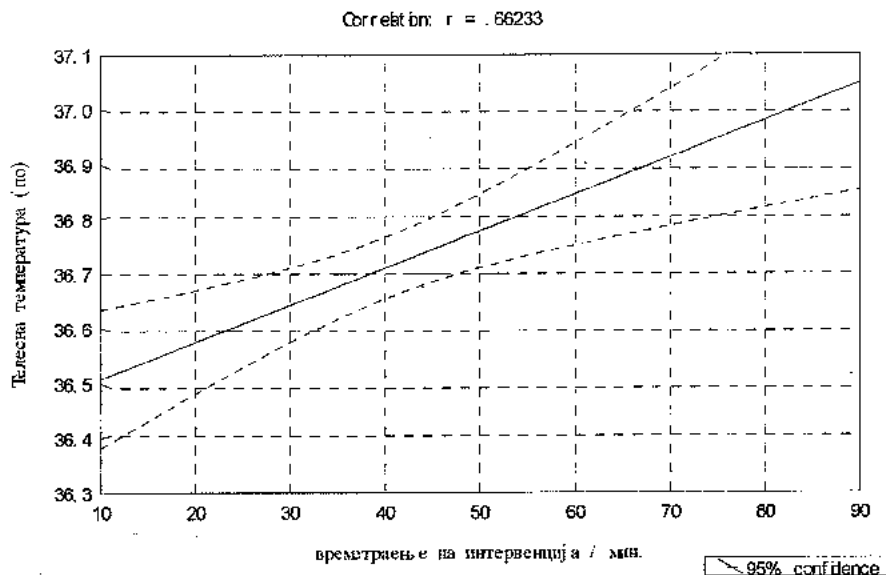


Графикон 17.

1.1.2.2 Корелација: Времетраење на интервенција / промени во телесна температура

Испитаниот однос помеѓу времетраењето на интервенцијата и телесната температура по интервенцијата, за $r = 0.66$ ($p < 0.05$) е јак и значаен, односно, зголемувањето (покачувањето) на времето на интервенцијата следено е со пораст на телесната температура по интервенцијата (графикон 18.).

Времетраење на интервенција / Телесна температура (по)



Графикон 18.

На табела 23. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу комплицираноста на интервенцијата и анализираниите параметри. Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: комплицираност на интервенција/времетраење на интервенција; комплицираност на интервенција/телесна температура по интервенција.

Табела 23. Корелација: Комплицираност на интервенција / анализирани параметри

Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.07	p>0.05	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.16	p>0.05	N.Sig.
C3 / 7 ден	0.07	p>0.05	N.Sig.
C4 / пред	0.25	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.29	p>0.05	N.Sig.
C4 / 7 ден	0.26	p>0.05	N.Sig.
C11 / пред	0.06	p>0.05	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.11	p>0.05	N.Sig.
C11 / 7 ден	0.04	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	-0.23	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	-0.00	p>0.05	N.Sig.
CRP / 7 ден	-0.26	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.28	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.15	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	0.32	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	-0.35	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.26	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	-0.38	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.19	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.18	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	-0.20	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.25	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.19	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	-0.22	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	-0.04	p<0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.37	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	-0.07	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.61	p<0.01	Sig.
Телесна температура по	0.81	p<0.001	Sig.

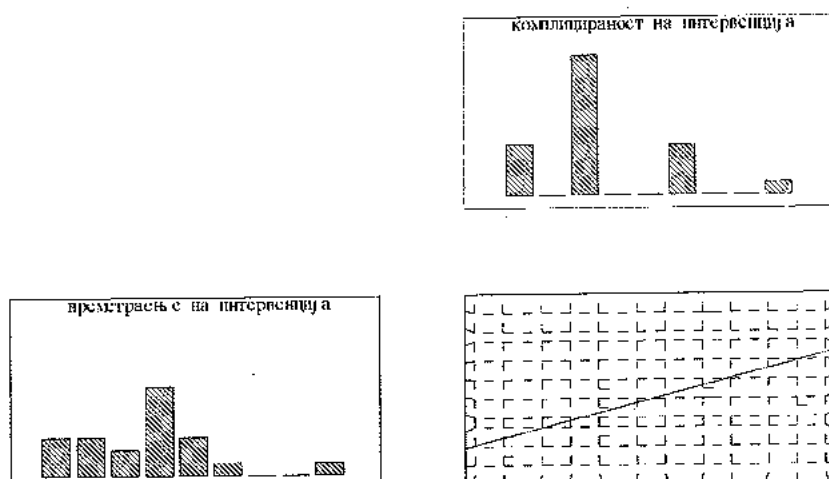
1.1.3. Комплицираност на интервенција / Времетраење на интервенција

Испитаниот однос помеѓу комплицираноста на интервенцијата и времетраењето на интервенцијата, за $R = 0.61$ ($p < 0.05$) е јак и значаен, односно, зголемувањето (покачувањето) на времето на интервенцијата

следено е со пораст на телесната температура по интервенцијата (графикон 19.).

Комплицираност на интервенција / Времетраење на интервенција

Correlation: $R = 0.6076$

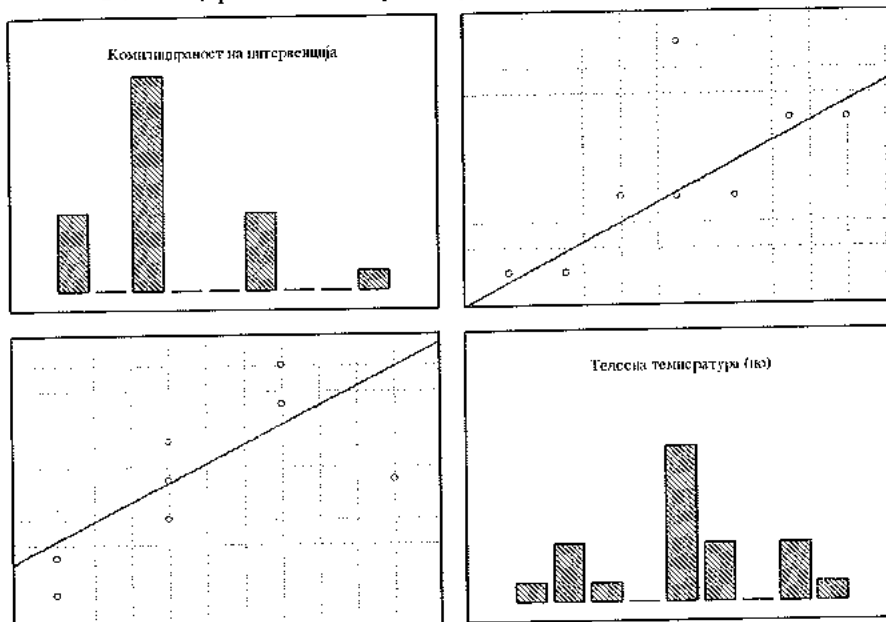


Графикон 19.

1.1.3.1.Комплицираност на интервенција / Телесна температура (по)

Испитаниот однос помеѓу комплицираноста на интервенцијата и телесната температура по интервенцијата, за $R = 0.81$ ($p < 0.05$) е многу јак и значаен, односно, зголемувањето на комплицираноста на интервенцијата следено е со пораст на телесната температура по интервенцијата (графикон 20.).

Комплицираност на интервенција / Т.Т (по) Correlation: R = 0.81



Графикон 20.

На табела 24. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу степенот на хируршката траума и анализираниите параметри. Не се регистрирани значајни (сигнификантни) ($p > 0.05$) односи.

Табела 24. Корелација: Степен на хируршка траума / анализирани параметри

Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	-0.34	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 7 ден	0.16	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	0.27	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	-0.29	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 7 ден	0.27	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	-0.39	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 7 ден	0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.04	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.03	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 7 ден	0.13	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	-0.05	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	0.04	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-6 / 24 часа	0.14	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	0.09	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	0.14	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	0.07	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	0.17	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	0.32	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	0.17	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	0.28	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.16	p<0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	0.09	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	0.13	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.09	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	-0.31	p>0.05	N.Sig.
Комплицираност на интервенција	-0.35	p>0.05	N.Sig.

ТКИВНО ОШТЕТУВАЊЕ:

Голем број на автори ги испитуваат механизмите на ткивното оштетување, стрес условеното ткивно оштетување како и медијаторите на ткивното оштетување што доведуваат до активација на неспецифичниот и специфичниот имунитет.

Според авторите **Matthias Majetschak, Ulrich Krehmeier, Liljana Ostroverkh**, постојат 3 типа на реактивни пациенти: цитокин ниско-реактивни (TNF- α , IL-6, IL-8) на LPS по траума (тип1), пациенти со интермедиерен цитокински одговор (тип2) и висок цитокински одговор (тип3) после траума. (38)

Watson T(110) како и **Wagner(111)** ги ревидираат четирите процеси кои настануваат при повреда на на меките ткива: крварење, инфламација, пролиферација и ремоделација. Во процесот на инфламација постојат два настани и тоа васкуларни и целуларни каскади. После иницијалната вазоконстрикција следува вазодилатација со промени во калибарот на крвните садови, промени во сидот на крвните садови и нивниот пермеабилитет како и промена на протокот на крвта низ нив (flow). Причина за овие промени на крвните садови се хемиските материи, хистамин, простагландини, комплемент каскадата, леукотриени, серотонинот (5-HT), и аксон рефлексите. Во однос на целуларните настани во тек на инфламаторниот одговор авторите ја потенцираат раната миграција на PMN (полиморфонуклеарите, неутрофилите) како и (моноцитите, лимфоцитите, еозинофилите, базофилите и мал број на еритроцити). Главни хемиски медијатори одговорни за хемотаксата се компонентите на комплемент системот, факторите ослободени од PMN, пептидите од маст клетките и оштетеното ткиво, PDGF (platelet derived growth

factor) ослободени од оштетените тромбоцити, леукотриени (ослободени од леукоцитите, маст клетките и макрофагите) и лимфокините (ослободени од PMN)

Sota Omoigui(112) обрнува внимание на постоењето на комплексни интеракции на инфламаторните медијатори кои се ослободуваат по ткивното трауматско оштетување и ги опишува детално различните патишта на нивното создавање. (брадикинин, фосфолипаза A2 ензим, арахидонска киселина, супстанца P, MMP-9 кој ги фклучува и колагеназите и стромализинот). Инфламаторни медијатори се: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, PG (prostaglandini), TMN α (Tumor nekrozen faktor), Nitric oxide, Substanca P (sP), Gelatinaza B (Matrix-Metallo Proteinaza MMP-9 во кои спаѓаат и колагеназите и стромализинот).

При една современа студија на Американскиот национален дентален Институт(113) се говори за простаноидите како инфламаторни медијатори кои се поврзани со сите стадиуми на акутна и хронична инфламација. При идентификацијата на двете изоформи на COX (ciklooksigenaza) се формулира хипотезата дека COX-2 е одговорен за продукцијата на PG кој го проследува ткивното оштетување, додека COX-1 е инволвиран во нормалната хемостаза. Поновите испитувања во оралниот хируршки модел на акутна инфламација претпоставуваат дека COX е присутен во оралната мукоза и може да допринесе за простаноид продукцијата во тек на акутната инфламација.

Друга група на автори јасно ја прецизираат различноста на ефектите врз имунолошкиот систем кај различни видови на ткива како и квантитативното ниво на ослободување на медијаторите на инфламацијата кај различни видови на ткива. (коскено ткиво содржи поголем број на медијатори на ткивно оштетување отколку меките ткива)

Withmann, Mattias W(114) го испитуваат влијанието на изолирани ткивни оштетувања, на меко ткиво или на коскено ткиво како и комбинирани ткивни оштетувања (мекоткивни и коскени) врз имунолошкиот систем, при што доаѓаат до заклучок дека кај комбинирани ткивни оштетувања постои сигнификантна депресија на IL2, IL3 и на IL-1, IL-6 во однос на изолираното ткивно оштетување.

Загревањето на коскено ткиво при оралнохируршките интервенции според **Sternfeld DS, Ogle CK(115)** квалитативно ја менуваат моноцитно-макрофагната функција дури и квантитативно и квалитативно делуваат на хематопоезата. Овие клетки продуцираат помалку акутни фазни протеини (APPs) C3 и трансферин, но имаат поголема цитотоксичност измерена според ослободувањето на 1-lactat dehidrogenaza.

-во групата на пациенти со импакции, испитаниците се разликуваат меѓу себе само со бројот на остеомирани површини што дава дискретен импакт на системските анализирани параметри. (слаба корелација). Локално продуцираните медијатори организмот според своите индивидуални способности успева да ги

одржи локално.(to keep them locally- според Bone(93). Ова претставува добар исход на постоперативниот тек кај испитуваниот примерок.

На табела 25. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу телесната температура по интервенција и анализирани параметри. Не се регистрирани значајни (сигнификантни) ($p > 0.05$) односи.

Табела 25. Корелација: Телесна температура (по) / анализирани параметри

Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.25	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.05	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.28	$p > 0.05$	N.Sig.
С11 / пред	0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
С11 / 24 часа	0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	-0.06	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.33	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	-0.24	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.19	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.08	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.06	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.10	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / пред	-0.05	$p < 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.39	$p > 0.05$	N.Sig.

На табела 26. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу болката по интервенција и анализирани параметри.

Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: болка / IL-1 α (7 ден); болка / времетраење на интервенција; болка / телесна температура по интервенција.

Табела 26. Корелација: болка / анализирани параметри

Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	-0.10	$p > 0.05$	N.Sig.

C4 / пред	0.08	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.07	p>0.05	N.Sig.
C11 / пред	0.39	p>0.05	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.28	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	0.07	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.26	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.43	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.08	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	0.07	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.16	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.24	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.28	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.03	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	0.05	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.11	p<0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.19	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.63	p<0.01	Sig.
Телесна температура по	0.57	p<0.05	Sig.

1.1.4 Корелација: Болка / Промени во IL-1 alfa

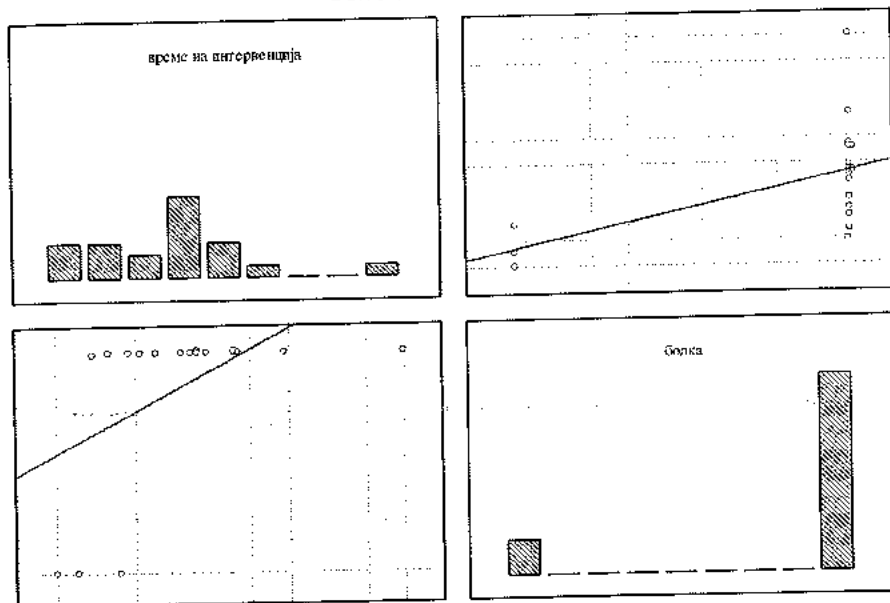
Графикон 21.

1.1.4.1 Корелација: Болка / Времетраење на интервенција

Испитаниот однос помеѓу болката и времетраењето на интервенцијата за $R = 0.63$ ($p < 0.05$) е јак и значаен, односно, со покачувањето на времето на интервенцијата се зголемува болката во постоперативниот период

(графикон 22.).

Болка / Време на интервенција
Correlation: R = 0.6251

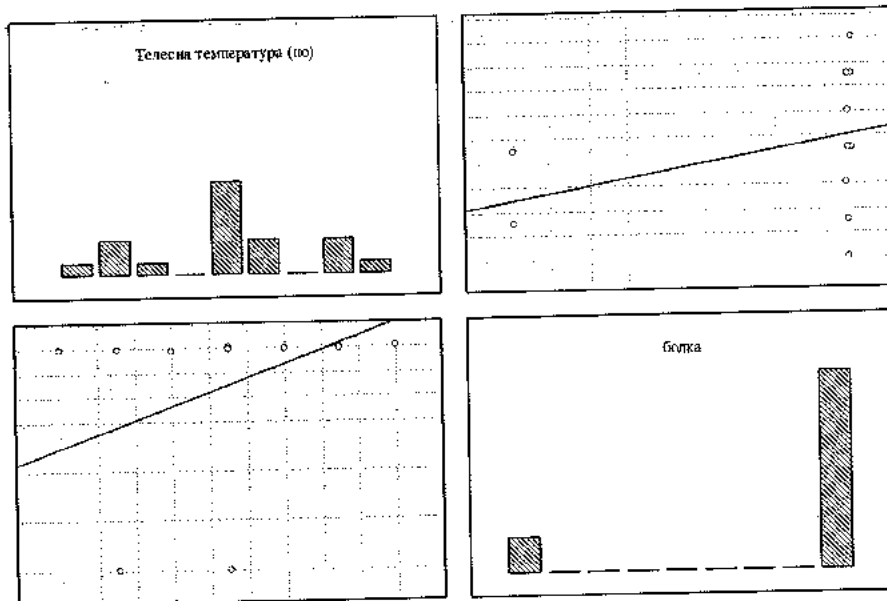


Графикон 22.

1.1.4.2 Корелација: Болка / Телесна температура (по)

Испитаниот однос помеѓу болката и телесната температура по интервенцијата за $R = 0.57$ и ($p < 0.05$) е јак и значаен, односно, со покачувањето на телесната температура по интервенцијата се зголемува болката во постоперативниот период (граф.23.)

Болка / Телесна температура (по)
Correlation: R = 0.5711



Графикон 23.

На табела 27. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу едемот и анализираниите параметри.
 Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: едем / времетраење на интервенција; едем / телесна температура (по); едем / болка и едем / комплицираност на интервенција.

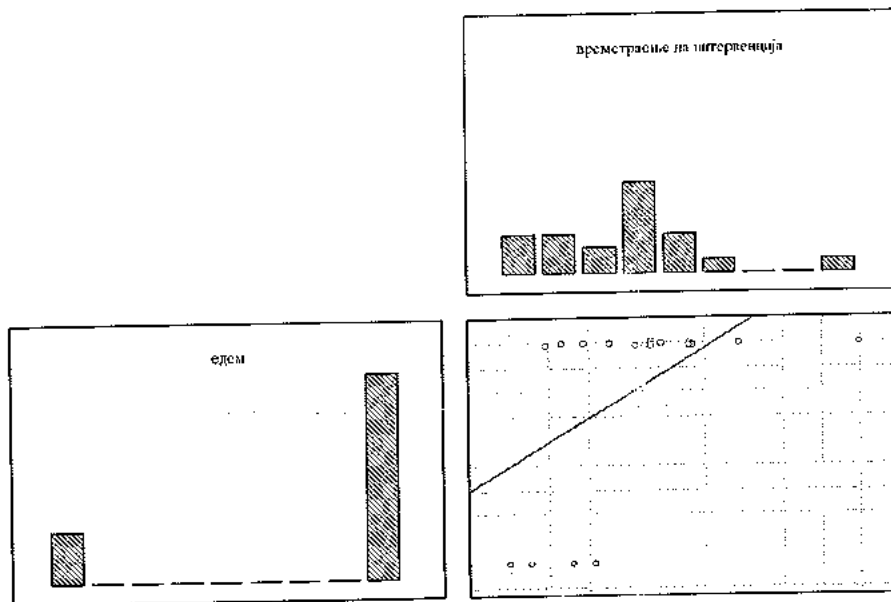
Табела 27. Корелација: Едем / анализирани параметри

Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	0.18	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.04	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	0.28	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.21	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.24	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.29	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / пред	0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / пред	0.11	$p < 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.35	$p > 0.05$	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.49	$p < 0.05$	Sig.
Телесна температура по	0.39	$p > 0.05$	N.Sig.
Комплицираност на интервенција	0.45	$p < 0.05$	Sig.
Степен на хируршка траума	0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
Болка	0.52	$p < 0.05$	Sig.

1.1.5. Корелација: Едем / Времетраење на интервенција

Испитаниот однос помеѓу промените на едемот и времетраењето на интервенцијата, за $R = 0.49$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на времетраењето на интервенцијата следено е со зголемување на едемот (графикон 24.).

Едем / Времетраење на интервенција
Correlation: R = 0.485

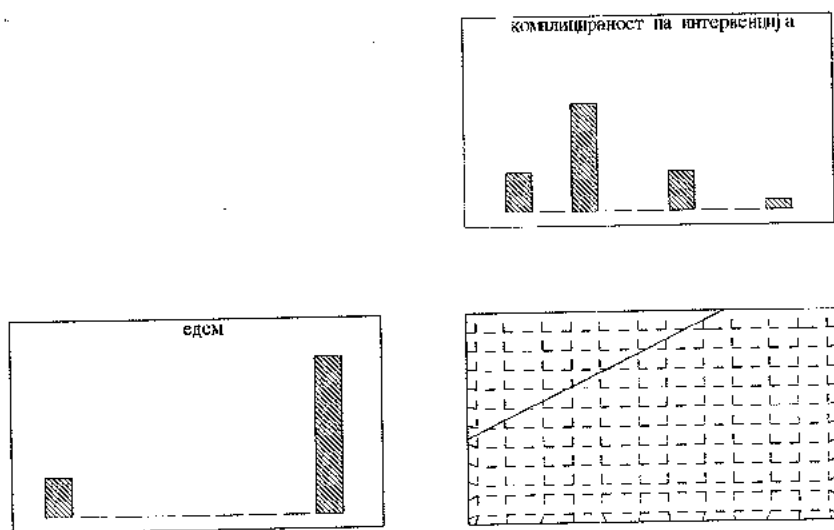


Графикон 24.

1.1.5.1. Корелација: Едем / Комплицираност на интервенција

Испитаниот однос помеѓу промените на едемот и комплицираноста на интервенцијата, за $R = 0.45$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, зголемувањето на комплицираноста на интервенцијата следено е со зголемување на едемот (графикон 25.).

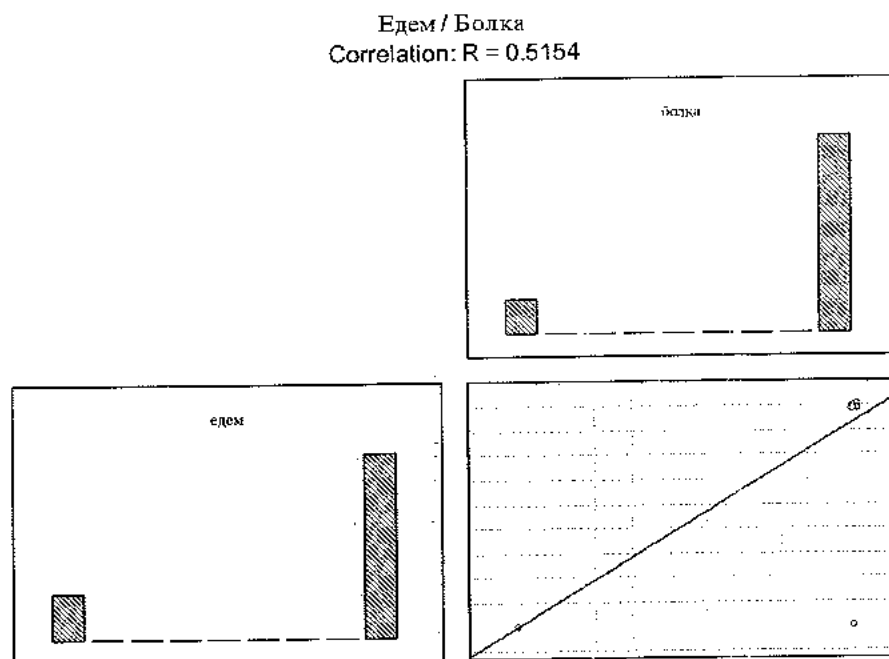
Едем / Комплицираност на интервенција
Correlation: R = 0.4541



Графикон 25.

1.1.5.2. Корелација: Едем / болка

Испитаниот однос помеѓу промените на едемот и промените кај болката, за $R = 0.52$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, зголемувањето на едемот пратено е со зголемување на болката во постоперативниот период (графикон 26.).



Графикон 26.

На табела 28. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу тризмус и анализираниите параметри.

Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: тризмус / IFN- γ (пред); тризмус / болка.

Табела 28. Корелација: Тризмус / анализирани параметри

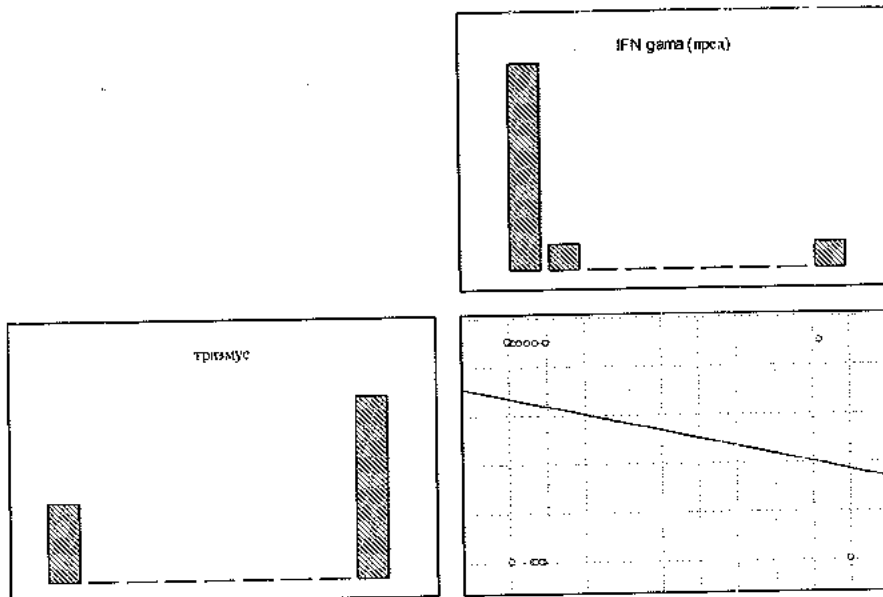
Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.07	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	0.39	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.34	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.03	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-1 α / пред	0.10	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.09	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	-0.09	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.05	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.47	p<0.05	Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.25	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.09	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	0.22	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.11	p<0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	0.05	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.22	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.38	p>0.05	N.Sig.
Болка	0.52	p<0.05	Sig.

1.1.6 Корелација: Тризмус / промени во IFN – gamma

Испитаниот однос помеѓу промените на тризмус и вредноста на IFN- γ (пред интервенција) за $R = -0.47$ ($p < 0.05$) покажува средно јака значајна негативна корелација, при што вредностите на IFN- γ пред интервенцијата опаѓаат, а тризмусот се покачува. Овој податок посочува на фактот дека колку што се пониски вредностите на интерферонот кај индивидуата предоперативно, се зголемува веројатноста за појава на тризмус. (поради локални компликации инфекција, траума).

Тризмус / IFN - gamma (пред)
Correlation: $R = -0.4738$

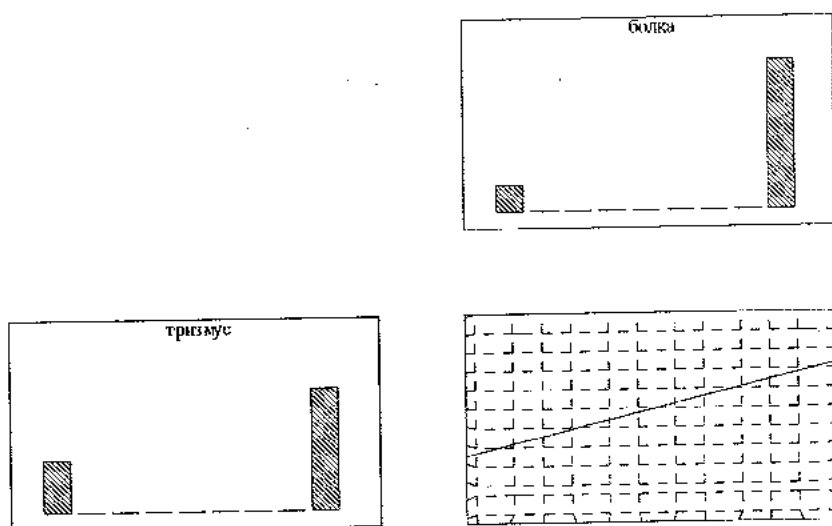


Графикон 27.

1.1.6.1 Корелација: Тризмус / болка

Испитаниот однос помеѓу промените кај тризмус и промените кај болката, за $R = 0.52$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, зголемувањето на тризмусот пратено е со зголемување на болката во постоперативниот период (графикон 28.).

Тризмус / Болка
Correlation: $R = 0.5169$



Графикон 28.

На табела 28. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу тризмус и анализираниите параметри.

Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во релацијата: нарушена функција / CII (24 часа).

Табела 29. Корелација: Нарушена функција / анализирани параметри

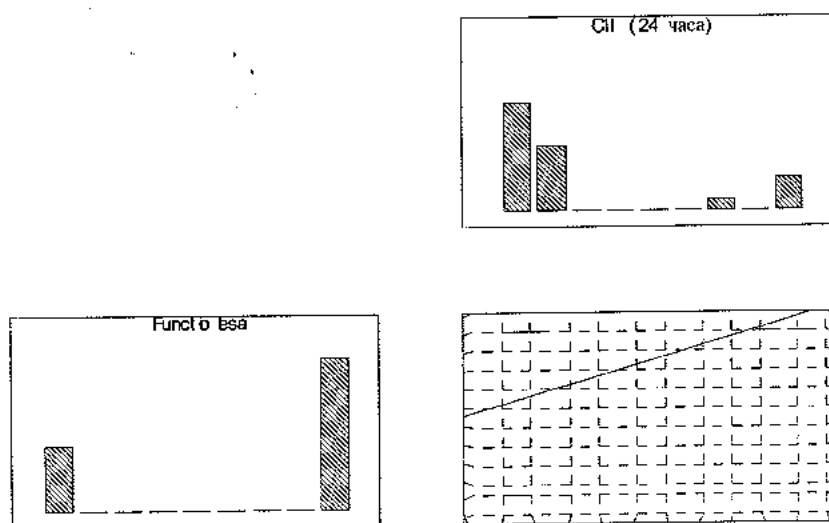
Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.04	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.23	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	0.24	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.08	$p > 0.05$	N.Sig.
CII / пред	0.38	$p > 0.05$	N.Sig.
CII / 24 часа	0.47	$p < 0.05$	Sig.
CRP / пред	0.14	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.08	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.07	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-1 α / 24 часа	0.04	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	0.09	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.15	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.34	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.11	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.05	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	0.30	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.13	p<0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	0.15	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.14	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.21	p>0.05	N.Sig.
Комплицираност на интервенција	0.22	p>0.05	N.Sig.
Степен на хируршка траума	-0.25	p>0.05	N.Sig.
Болка	0.33	p>0.05	N.Sig.
Едем	0.15	p>0.05	N.Sig.

1.1.7. Корелација: Functio lesa / Промени во комплемент системот
 Испитаниот однос помеѓу нарушената функција и промените C1I (24 часа по интервенцијата), за $R = 0.47$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, порастот на вредноста на C1I (24 часа) пратен е со зголемено нарушување на функцијата (графикон 29.).

Functio lesa / C1I (24 часа)

Correlation: $R = 0.4734$



Графикон 29.

На табела 30. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу регионалниот лимфаденит и анализирани параметри. Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во релациите: регионален лимфаденит / болка; регионален лимфаденит / тризмус; регионален лимфаденит / нарушена функција.

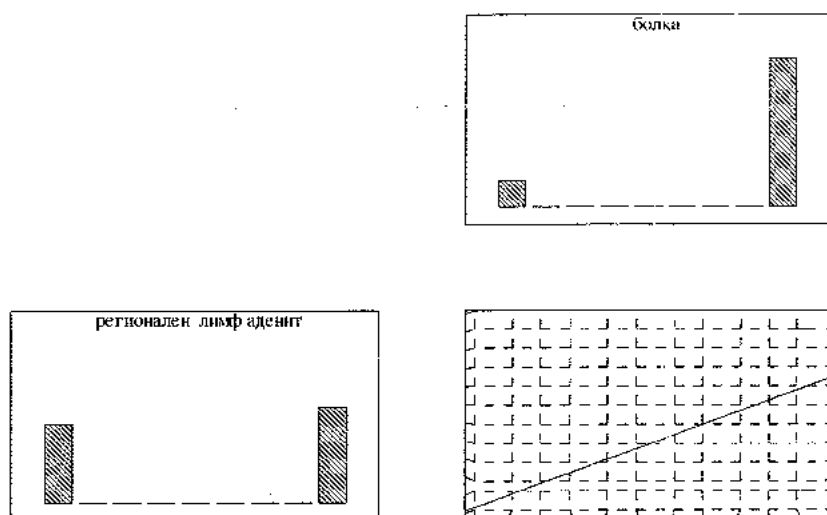
Табела 30. Корелација: Регионален лимфаденит / анализирани параметри

Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.21	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.03	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.34	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	0.15	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.43	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.22	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.00	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	0.22	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.36	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	0.06	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / пред	0.15	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	0.36	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / пред	0.01	$p < 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.26	$p > 0.05$	N.Sig.
Телесна температура по	0.36	$p > 0.05$	N.Sig.
Комплицираност на интервенција	0.38	$p > 0.05$	N.Sig.
Болка	0.46	$p < 0.05$	Sig.
Едем	0.22	$p > 0.05$	N.Sig.
Тризмус	0.72	$p < 0.001$	Sig.
Нарушена функција	0.72	$p < 0.001$	Sig.

1.1.8. Корелација: Регионален лимфаденит / Болка

Испитаниот однос помеѓу регионалниот лимфаденит и болка, за $R = 0.46$ ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, зголемувањето на регионалниот лимфаденит пратено е со зголемена болка (графикон 30.).

Регионален лимфаденит / Болка
Correlation: $R = 0.4620$

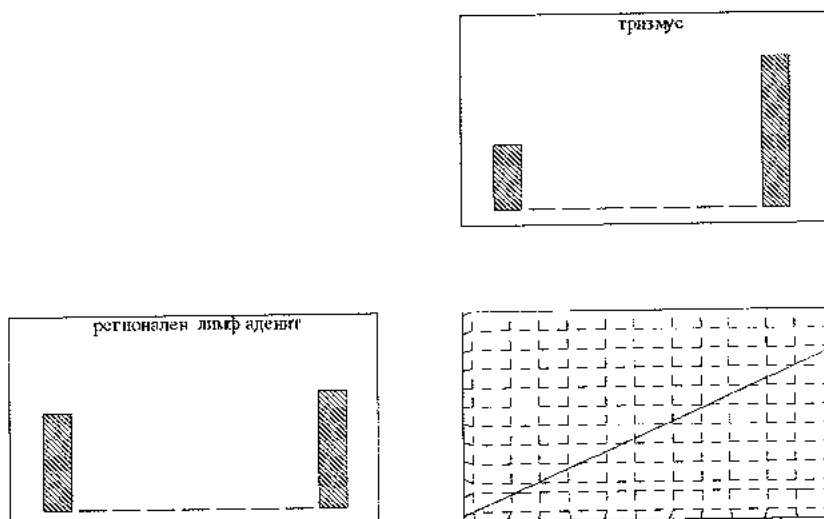


Графикон 30.

1.1.8.1 Корелација: Регионален лимфаденит / Тризмус

Испитаниот однос помеѓу регионалниот лимфаденит и тризмус, за $R = 0.72$ ($p < 0.05$) е јак и значаен, односно, зголемувањето на регионалниот лимфаденит пратено е со зголемен интензитет на тризмус (графикон 31.).

Регионален лимфаденит / Тризмус
Correlation: $R = 0.7207$

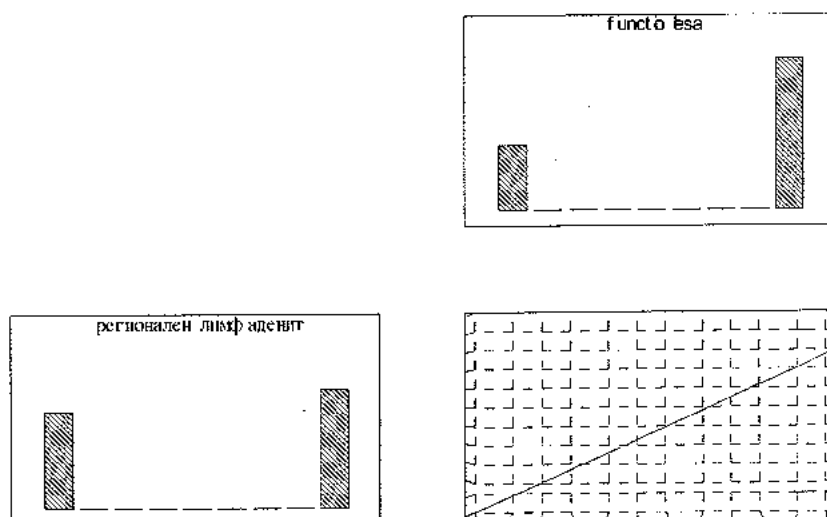


Графикон 31.

1.1.8.2. Корелација: Регионален лимфаденит / Functio lesa

Испитаниот однос помеѓу регионалниот лимфаденит и нарушената функција, за $R = 0.72$ ($p < 0.05$) е јак и значаен, односно, зголемувањето на регионалниот лимфаденит пратено е со зголемено нарушување на функцијата (графикон 32.).

Регионален лимфаденит / Functio laesa
Correlation: R = 0.7237



Графикон 32.

На табела 31. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу видот на интервенцијата и анализираниите параметри. Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во релациите: вид на интервенција / IL-1 α (24 часа); вид на интервенција / TNF- α (24 часа); вид на интервенција / времетраење на интервенција.

Табела 31. Вид на интервенција / анализирани параметри

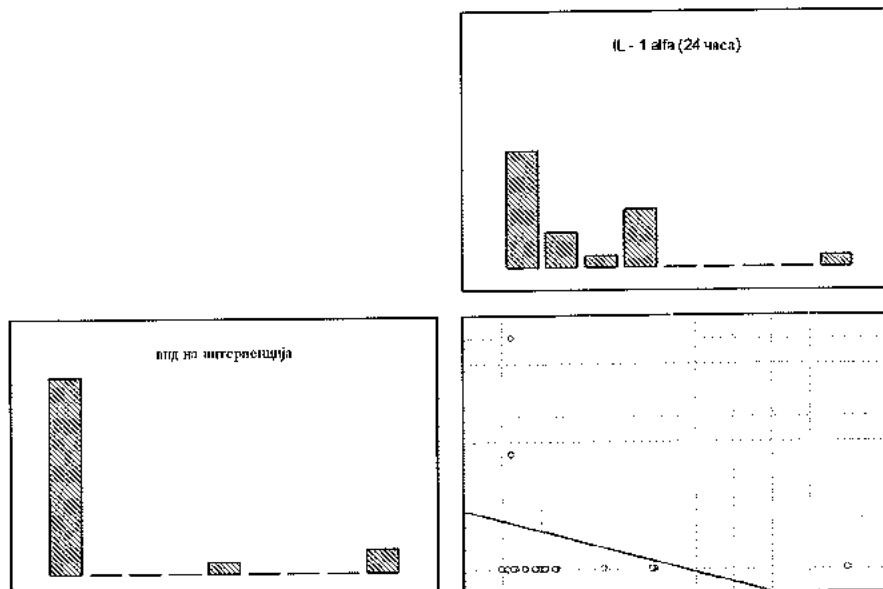
Параметар	Spearman / R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.29	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	-0.26	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 7 ден	-0.29	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	-0.14	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 7 ден	-0.13	$p > 0.05$	N.Sig.
CII / пред	-0.36	$p > 0.05$	N.Sig.
CII / 24 часа	-0.27	$p > 0.05$	N.Sig.
CII / 7 ден	-0.39	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	-0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	-0.30	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 7 ден	-0.21	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	-0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.47	$p < 0.05$	Sig.
IL-1 α / 7 ден	-0.12	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-6 / пред	-0.03	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.12	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	-0.05	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	0.06	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.12	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	0.07	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.25	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.44	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	-0.26	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	-0.21	p<0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.54	p<0.05	Sig.
TNF- α / 7 ден	-0.21	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	-0.07	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.12	p>0.05	N.Sig.
Комплицираност на интервенција	0.14	p>0.05	N.Sig.
Степен на хируршка траума	-0.42	p>0.05	N.Sig.
Болка	-0.23	p>0.05	N.Sig.
Едем	0.06	p>0.05	N.Sig.
Тризмус	-0.32	p>0.05	N.Sig.
Нарушена функција	-0.32	p>0.05	N.Sig.
Регионален лимфадениит	-0.17	p>0.005	N.Sig.

1.1.9. Корелација: Вид на интервенција / IL - 1 α (24 часа)

Испитаниот однос помеѓу видот на интервенција и IL-1 α (24 часа по интервенцијата) за $R = -0.47$ покажува средно јака корелација (графикон 33.).

Вид на интервенција / IL-1 alfa (24 часа)
Correlation: R = -0.47



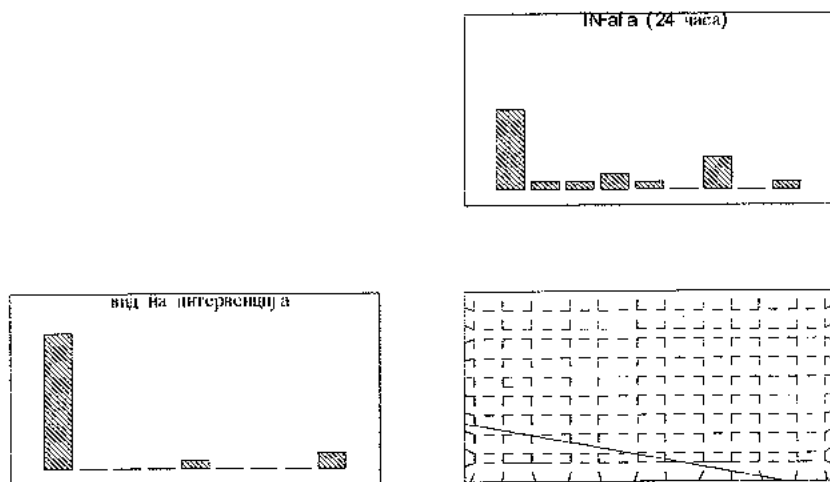
Графикон 33.

1.1.9.1. Корелација: Вид на интервенција / TNF - alfa

Испитаниот однос помеѓу видот на интервенција и TNF - α (24 часа по интервенцијата) за R = -0.54 покажува средно јака корелација (графикон 34.).

Вид на интервенција / Тумор некротичен фактор алфа
(24 часа)

Correlation: R = -0.5433



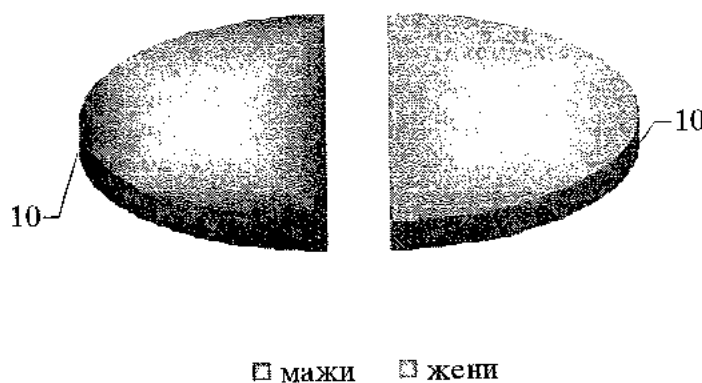
Графикон 34.

2. Пациенти со мекоткивна хирургија (гр.2)

Групата на пациенти со мекоткивна хирургија ја сочинуваат 10 (50%) мажи и 10 (50%) жени (табела 32. и графикон 35.).

Табела 32. Дистрибуција по пол

Пол	Број	%
Мажи	10	50.0
Жени	10	50.0
Вкупно	20	100



Графикон 35.

Кај пациентите од втората група изведено е: френулектомиа кај 13 (65%) пациенти, пластика на плики кај 4 (20%), ексцизио на папилом кај 1 (5%), а кај 2 (10%) пациенти изведена е протетска хиперплазија (табела 33.).

Табела 33. Вид на интервенција

Вид на интервенција	Број	%
Frenulektomia	13	65.0
Plastika na pliki	4	20.0
Ekscisio na papilloma	1	5.0
Protetska hiperplazija	2	10.0
Вкупно	20	100

На табела 34. и графикон 36. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во комплемент системот: C3; C4; C1I.

Вредноста на комплемент системот C3 (пред интервенција) варира во интервалот 1.24 ± 0.18 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.16 - 1.33, минималната вредност изнесува 0.93, а максималната 1.56.

Вредноста на комплемент системот C3 (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 1.25 ± 0.18 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.16 - 1.34, минималната вредност изнесува 0.94, а максималната 1.6.

Вредноста на комплемент системот C3 (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 1.24 ± 0.18 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.16 - 1.33, минималната вредност изнесува 0.93, а максималната 1.57.

Вредноста на комплемент системот C4 (пред интервенција) варира во интервалот 0.22 ± 0.05 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.19 - 0.24, минималната вредност изнесува 0.12 а максималната 0.32.

Вредноста на комплемент системот C4 (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 0.23 ± 0.05 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.20 - 0.25, минималната вредност изнесува 0.13 а максималната 0.32.

Вредноста на комплемент системот C4 (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 0.22 ± 0.05 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.19 - 0.24, минималната вредност изнесува 0.12 а максималната 0.32.

Комплемент системот C1I (пред интервенција) варира во интервалот 0.27 ± 0.02 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.26 - 0.29, минималната вредност изнесува 0.23 а максималната 0.32.

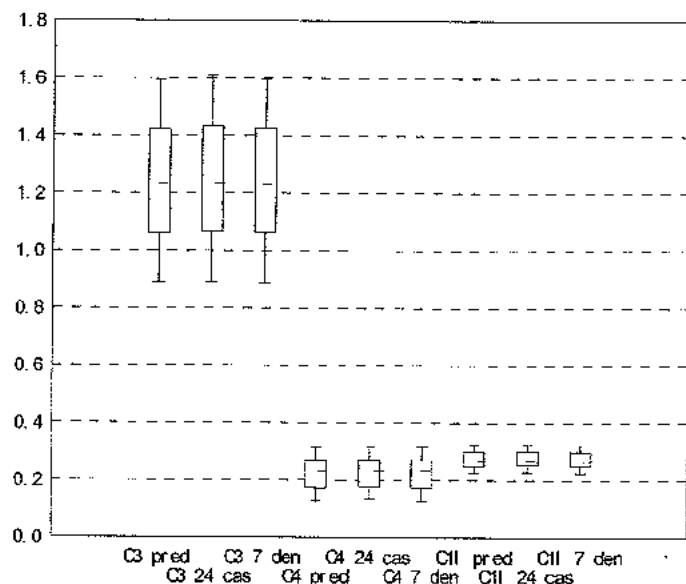
Комплемент системот C1I (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 0.28 ± 0.02 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.27 - 0.29, минималната вредност изнесува 0.24 а максималната 0.33.

Комплемент системот C1I (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 0.27 ± 0.02 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.26 - 0.29, минималната вредност изнесува 0.23 а максималната 0.32.

Табела 34. Промени во комплемент системот: C3; C4; C1I

Параметар	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
C3 / пред	20	1.24	1.16	1.33	0.93	1.56	0.18
C3 / 24 часа	20	1.25	1.16	1.34	0.94	1.6	0.18
C3 / 7 ден	20	1.24	1.16	1.33	0.93	1.57	0.18
C4 / пред	20	0.22	0.19	0.24	0.12	0.32	0.05
C4 / 24 часа	20	0.23	0.20	0.25	0.13	0.32	0.05
C4 / 7 ден	20	0.22	0.19	0.24	0.12	0.32	0.05
C1I / пред	20	0.27	0.26	0.29	0.23	0.32	0.02
C1I / 24 часа	20	0.28	0.27	0.29	0.24	0.33	0.02
C1I / 7 ден	20	0.27	0.26	0.29	0.23	0.32	0.02

Промени во комплемент системот: C3; C4; C11



Графикон 36.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на комплемент системот C3 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 17.56$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0002$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 34.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C3 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.44$ и $p < 0.05$ ($p = 0.015$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на C3, 24 часа после оперативната интервенција (табела 34.1).

Разликата помеѓу вредностите на комплемент системот C3 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.67$ и $p < 0.01$ ($p = 0.008$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на C3, 7 дена после оперативната интервенција (табела 34.1).

Табела 34.1. Промени во комплемент системот: C3 / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
C3 пред / C3 24 часа	20	29.50	2.44	0.015	$p < 0.05$	Sig.
C3 пред / C3 7 ден	20	0.00	2.67	0.008	$p < 0.01$	Sig.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на комплемент системот С4 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за $F = 0.07$ и $p > 0.05$ ($p = 0.934$) разликата помеѓу регистрираните вредности не е значајна (табела 34.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на комплемент системот С4 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $t = -3.67$ и $p < 0.01$ ($p = 0.002$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на С4, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на комплемент системот С4 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $t = -1.58$ и $p > 0.05$ ($p = 0.129$) не е значајна, произлегува од нормализирање на вредноста на С4, 7 дена после оперативната интервенција (табела 34.2).

Табела 34.2. Промени во комплемент системот: С4 / разлики

Параметар	N	Mean	t	p-level	p	Sig. / N. Sig.
С4 пред / С4 24 часа	20	0.22 / 0.23	-3.67	0.002	$p < 0.01$	Sig.
С4 пред / С4 7 ден	20	0.22 / 0.22	-1.58	0.129	$p > 0.05$	N.Sig.

Земајќи ги во предвид регистрираните вредности на комплемент системот С11 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за $F = 0.12$ и $p > 0.05$ ($p = 0.886$) разликата помеѓу регистрираните вредности не е значајна (табела 34.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на комплемент системот С11 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $t = -2.22$ и $p < 0.01$ ($p = 0.009$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на С11, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на комплемент системот С11 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $t = -3.19$ и $p < 0.01$ ($p = 0.005$) е значајна, тоа произлегува од значајното зголемување на вредноста на С11, 7 дена после оперативната интервенција (табела 34.3).

Табела 34.3. Промени во комплемент системот: С11 / разлики

Параметар	N	Mean	t	p-level	p	Sig. / N. Sig.
С11 пред / С11 24 часа	20	0.27 / 0.28	-2.22	0.009	$p < 0.01$	Sig.
С11 пред / С11 7 ден	20	0.27 / 0.27	-3.19	0.005	$p < 0.01$	Sig.

На табела 35. и графикон 37. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во CRP.

Вредноста на CRP (пред интервенција) варира во интервалот 2.88 ± 2.63 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.65 - 4.11, минималната вредност изнесува 0.16 а максималната 8.12.

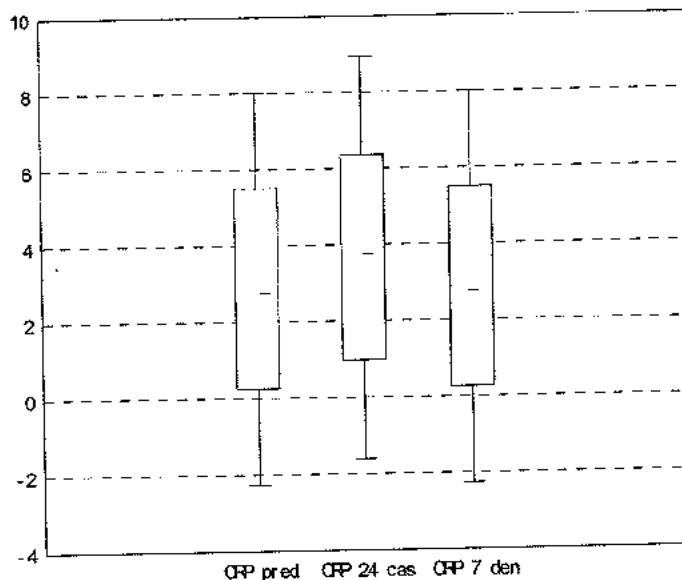
Вредноста на CRP (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 3.67 ± 2.69 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 2.41 - 4.93, минималната вредност изнесува 0.60 а максималната 9.90.

Вредноста на CRP (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 2.88 ± 2.62 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.65 - 4.11, минималната вредност изнесува 0.16 а максималната 8.13.

Табела 35. Промени во CRP

CRP	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
CRP / пред	20	2.88	1.65	4.11	0.16	8.12	2.63
CRP / 24 часа	20	3.67	2.41	4.93	0.60	9.90	2.69
CRP / 7 ден	20	2.88	1.65	4.11	0.16	8.13	2.62

Промени во CRP



Графикон 37.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на CRP (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 30.74$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0000$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна.

(табела 35.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на CRP (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 3.17$ и $p < 0.01$ ($p = 0.002$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на CRP, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на CRP (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.69$ и $p < 0.01$ ($p = 0.007$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на CRP, 7 дена после оперативната интервенција (табела 35.1).

Табела 35.1 Промени во CRP / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
CRP пред / CRP 24 часа	20	20.00	3.17	0.002	$p < 0.01$	Sig.
CRP пред / CRP 7 ден	20	16.00	2.69	0.007	$p < 0.01$	Sig.

На табела 36. и графикон 38. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во IL-1 α .

Вредноста на IL-1 α (пред интервенција) варира во интервалот 0.37 ± 0.15 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.29 - 0.44, минималната вредност изнесува 0.21 а максималната 0.78.

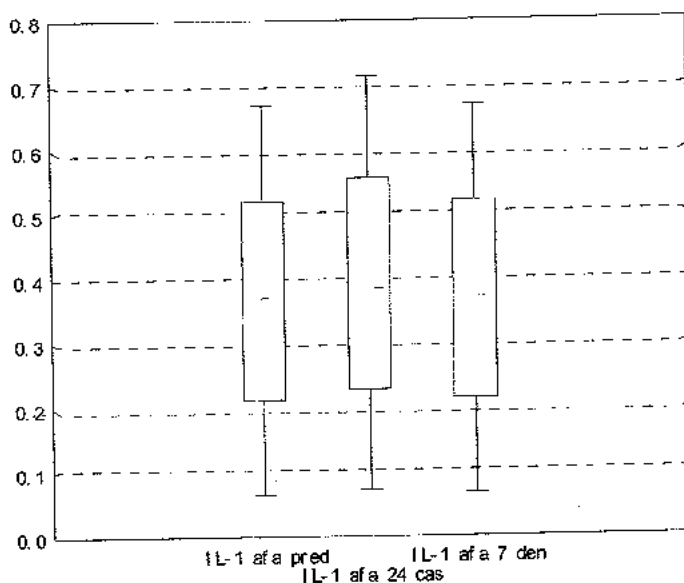
Вредноста на IL-1 α (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 0.39 ± 0.16 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.32 - 0.47, минималната вредност изнесува 0.21 а максималната 0.79.

Вредноста на IL-1 α (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 0.37 ± 0.15 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.29 - 0.44, минималната вредност изнесува 0.21 а максималната 0.78.

Табела 36. Промени во IL-1 α

IL-1 α	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
IL-1 α / пред	20	0.37	0.29	0.44	0.21	0.78	0.15
IL-1 α / 24 часа	20	0.39	0.32	0.47	0.21	0.79	0.16
IL-1 α / 7 ден	20	0.37	0.29	0.44	0.21	0.78	0.15

Промени во IL - alfa



Графикон 38.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IL-1 α (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 21.32$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0000$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 36.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IL-1 α (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.50$ и $p < 0.05$ ($p = 0.013$) постои значајна разлика, произлегува од зголемувањето на вредноста на IL-1 α , 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на IL-1 α (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.48$ и $p < 0.05$ ($p = 0.013$) е значајна, произлегува од зголемената вредноста на IL-1 α , 7 дена после оперативната интервенција (табела 36.1).

Табела 36.1 Промени во IL-1 α / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IL-1 α пред / IL-1 α 24 часа	20	33.00	2.50	0.013	$p < 0.05$	Sig.
IL-1 α пред / IL-1 α 7 ден	20	13.00	2.48	0.013	$p < 0.05$	Sig.

На табела 37. и графикон 39. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во IL-6.

Вредноста на IL-6 (пред интервенција) варира во интервалот 5.57 ± 6.61 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 2.48 - 8.66, минималната вредност изнесува 0.92 а максималната 28.83.

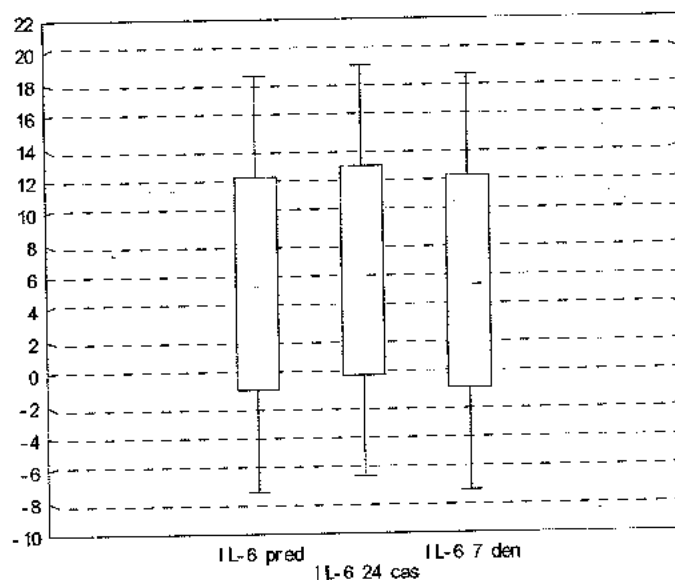
Вредноста на IL-6 (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 6.31 ± 6.51 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 3.26 - 9.36, минималната вредност изнесува 1.40 а максималната 29.94.

Вредноста на IL-6 (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 5.58 ± 6.59 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 2.49 - 8.66, минималната вредност изнесува 0.92 а максималната 28.80.

Табела 37. Промени во IL-6

IL-6	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
IL-6 / пред	20	5.57	2.48	8.66	0.92	28.83	6.61
IL-6 / 24 часа	20	6.31	3.26	9.36	1.40	29.94	6.51
IL-6 / 7 ден	20	5.58	2.49	8.66	0.92	28.80	6.59

Промени во IL - 6



Графикон 39.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IL-6 (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 27.49$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0000$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна

(табела 37.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IL-6 (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 3.17$ и $p < 0.01$ ($p = 0.002$) постои значајна разлика, која произлегува од значајното зголемување на вредноста на IL-6, 24 часа после оперативната интервенција.

Разликата помеѓу вредностите на IL-6 (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.11$ и $p < 0.05$ ($p = 0.034$) е значајна, произлегува од значајното зголемување на вредноста на IL-6, 7 дена после оперативната интервенција (табела 6.1).

Табела 37.1 Промени во IL-6 / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IL-6 пред / IL-6 24 часа	20	20.00	3.17	0.002	$p < 0.01$	Sig.
IL-6 пред / IL-6 7 ден	20	37.00	2.11	0.034	$p < 0.05$	Sig.

На табела 38. и графикон 40. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените кај IFN- γ и IFN- α .

Вредноста на IFN- γ (пред интервенција) варира во интервалот 2.99 ± 4.24 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.01 - 4.98, минималната вредност изнесува 0.72 а максималната 12.20.

Вредноста на IFN- γ (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 2.85 ± 3.98 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 0.98 - 4.71, минималната вредност изнесува 0.59 а максималната 12.24.

Вредноста на IFN- γ (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 2.99 ± 4.24 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.01 - 4.98, минималната вредност изнесува 0.72 а максималната 12.21.

Вредноста на IFN- α (пред интервенција) варира во интервалот 2.02 ± 0.62 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.73 - 2.31, минималната вредност изнесува 1.16 а максималната 2.88.

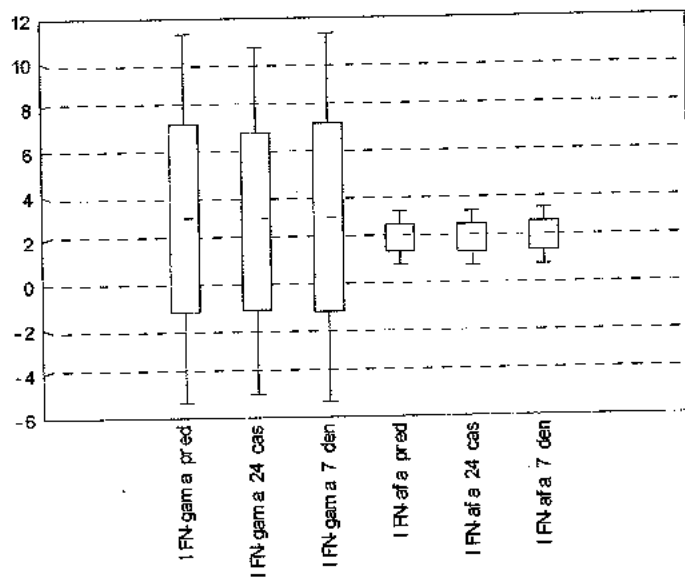
Вредноста на IFN- α (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 1.99 ± 0.62 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.71 - 2.28, минималната вредност изнесува 0.97 а максималната 2.89.

Вредноста на IFN- α (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 2.07 ± 0.65 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.76 - 2.37, минималната вредност изнесува 1.15 а максималната 2.89.

Табела 38. Промени во интерферон: IFN- γ ; IFN- α

Параметар	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
IFN- γ / пред	20	2.99	1.01	4.98	0.72	12.20	4.24
IFN- γ / 24 часа	20	2.85	0.98	4.71	0.59	12.24	3.98
IFN- γ / 7 ден	20	2.99	1.01	4.98	0.72	12.21	4.24
IFN- α / пред	20	2.02	1.73	2.31	1.16	2.88	0.62
IFN- α / 24 часа	20	1.99	1.71	2.28	0.97	2.89	0.62
IFN- α / 7 ден	20	2.07	1.76	2.37	1.15	2.89	0.65

Промени во интерферон: IFN - gamma; IFN - alfa



Графикон 40.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IFN- γ (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 17.38$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0002$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 38.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IFN- γ (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 1.79$ и $p > 0.05$ ($p = 0.073$) не постои значајна разлика, вредноста незначајно е пониска на 24 часа по интервенцијата.

Разликата помеѓу вредностите на IFN- γ (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 1.89$ и $p > 0.05$ ($p = 0.058$) не е значајна,

произлегува од нормализирање на вредноста на IFN- γ , 7 дена после оперативната интервенција (табела 38.1).

Табела 38.1. Промени во IFN- γ / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IFN- γ пред / IFN- γ 24 часа	20	57.00	1.79	0.073	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ пред / IFN- γ 7 ден	20	36.50	1.89	0.058	p>0.05	N.Sig.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на IFN- α (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 20.74$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0000$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 38.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на IFN- α (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.41$ и $p < 0.05$ ($p = 0.016$) постои значајна разлика, при што вредноста на IFN- α , 24 часа после оперативната интервенција е значајно пониска.

Разликата помеѓу вредностите на IFN- α (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.77$ и $p < 0.01$ ($p = 0.006$) е значајна, при што вредноста на IFN- α , 7 дена после оперативната интервенција значајно е пониска.

(табела 38.2).

Табела 38.2. Промени во IFN- α / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
IFN- α пред / IFN- α 24 часа	20	35.00	2.41	0.016	p<0.05	Sig.
IFN- α пред / IFN- α 7 ден	20	14.50	2.77	0.006	p<0.01	Sig.

На табела 39. и графикон 41. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените кај TNF- α

Вредноста на TNF- α (пред интервенција) варира во интервалот 3.31 ± 4.39 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.25 - 5.36, минималната вредност изнесува 0.17 а максималната 15.87.

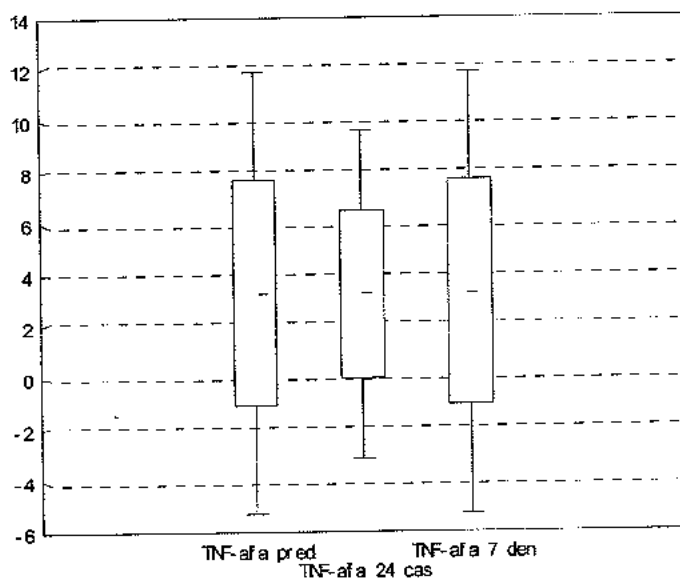
Вредноста на TNF- α (24 часа по интервенцијата) варира во интервалот 3.23 ± 3.26 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.71 - 4.76, минималната вредност изнесува 0.37 а максималната 14.48.

Вредноста на TNF- α (7 ден по интервенцијата) варира во интервалот 3.31 ± 4.38 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 1.26 - 5.36, минималната вредност изнесува 0.17 а максималната 15.80.

Табела 39. Промени во TNF- α

TNF- α	N	Mean	Confidence -95.0%	Confidence +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
TNF- α / пред	20	3.31	1.25	5.36	0.17	15.87	4.39
TNF- α /24 часа	20	3.23	1.71	4.76	0.37	14.48	3.26
TNF- α / 7 ден	20	3.31	1.26	5.36	0.17	15.80	4.38

Промени во TNF - alfa



Графикон 41.

Земајќи ги во обзир регистрираните вредности на TNF- α (пред интервенција, 24 часа по интервенција, 7 ден по интервенција), за ANOVA $\chi^2 = 18.30$ и $p < 0.001$ ($p = 0.0001$) разликата помеѓу регистрираните вредности е значајна (табела 39.).

Кога е во прашање разликата помеѓу вредностите на TNF- α (пред интервенција / 24 часа по интервенција), за $Z = 2.09$ и $p < 0.05$ ($p = 0.037$)

постои значајна разлика, при што вредноста на TNF- α , 24 часа после оперативната интервенција е пониска.

Разликата помеѓу вредностите на TNF- α (пред интервенција / 7 ден по интервенција), за $Z = 2.35$ и $p < 0.05$ ($p = 0.019$) е значајна, при што вредноста на TNF- α , 7 дена после оперативната интервенција е повисока (табела 39.1).

Табела 39.1 Промени во TNF- α / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
TNF- α пред / TNF- α 24 часа	20	49.00	2.09	0.037	$p < 0.05$	Sig.
TNF- α пред / TNF- α 7 ден	20	42.00	2.35	0.019	$p < 0.05$	Sig.

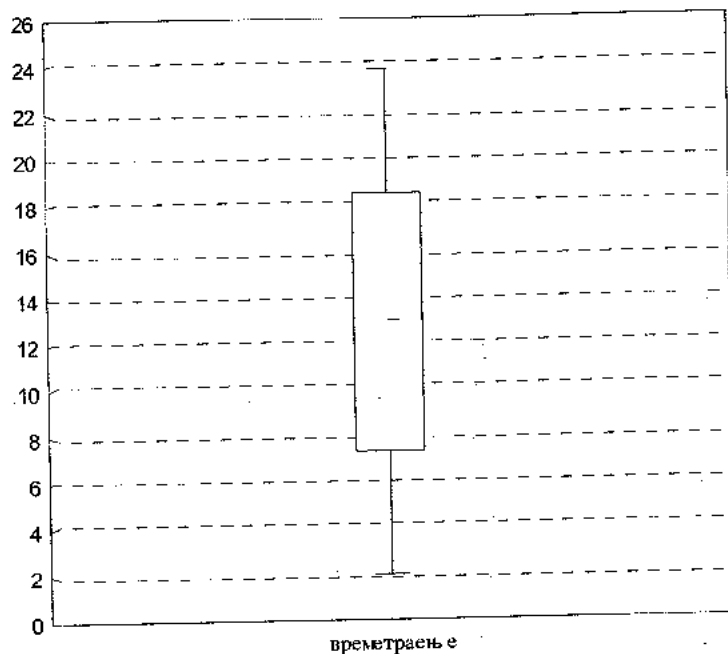
На табела 40. и графикон 42. прикажани се резултатите кои се однесуваат на времетраењето на интервенцијата.

Времетраењето на интервенцијата варира во интервалот 12.90 ± 5.57 мин., $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 10.29 - 15.51, минималната вредност изнесува 5.0 мин. а максималната 30.0 минути.

Табела 40. Времетраење на интервенција

Времетраење на интервенција	N	Mean	Confidenc e -95.0%	Confidenc e +95.0%	Min	Max	Std.Dev
Времетраење	20	12.90	10.29	15.51	5.00	30.00	5.57

Времетраење на интервенција



Графикон 42.

На табела 41. прикажани се податоци кои се однесуваат на комплицираност на интервенцијата. Кај сите (100%) пациенти интервенцијата била лесна.

Табела 41. Комплицираност на интервенција

Интервенција	Број	%
Лесна	20	100
Вкупно	20	100

На табела 42. прикажани се податоци кои се однесуваат на степенот на хируршка траума. Кај сите (100) пациенти регистрирана е траума на мекото ткиво.

Табела 42. Степен на хируршка траума

Хируршка траума	Број	%
Мeko ткиво	20	100
Вкупно	20	100

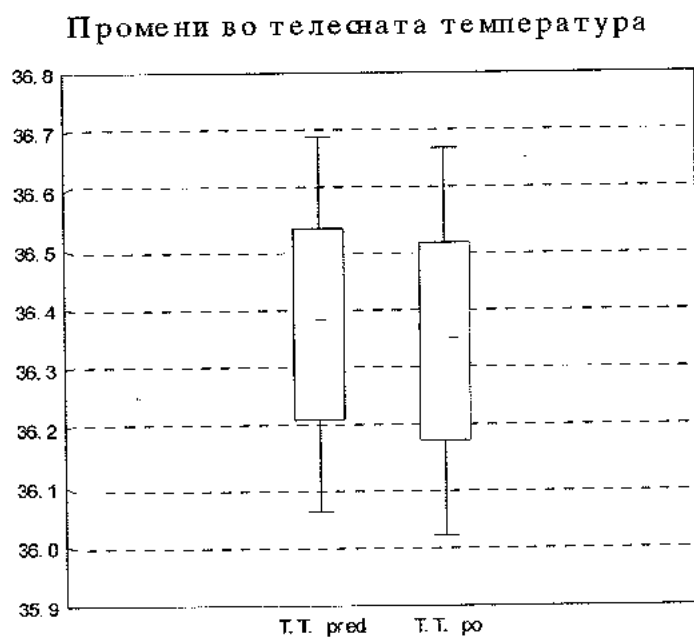
На табела 43. и графикон 43. прикажани се резултатите кои се однесуваат на промените во телесната температура.

Телесната температура (пред интервенција) варира во интервалот 36.38 ± 0.16 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 36.29 - 36.45, минималната вредност изнесува 36.20 а максималната 36.90.

Телесната температура (по интервенцијата) варира во интервалот 36.35 ± 0.17 , $\pm 95.0\%$ Konfidens int. 36.27 - 36.42, минималната вредност изнесува 36.20 а максималната 36.80.

Табела 43. Промени во телесна температура

Телесна температура	N	Mean	Confidenc e -95.0%	Confidenc e +95.0%	Min	Max	Std.Dev.
Пред интервенција	20	36.38	36.29	36.45	36.20	36.90	0.16
По интервенција	20	36.35	36.27	36.42	36.20	36.80	0.17



Графикон 43.

За $Z = 0.97$ и $p > 0.05$ не постои значајна разлика во телесната температура пред и по интервенцијата (табела 43.1).

Табела 43.1 Промени во телесна температура / разлики

Параметар	N	T	Z	p-level	p	Sig. / N. Sig.
T.T. пред / T.T. по	20	56.00	0.97	0.332	p>0.05	N.Sig.

Податоците кои се однесуваат на болката кај пациентите, прикажани се на табела 44..

Кај најголем број 18 (90%) пациенти болка не е регистрирана, а кај 2 (10%) пациенти постоела умерена болка.

Табела 44. Болка

Болка	Број	%
Нема	18	90.0
Умерена	2	10.0
Вкупно	20	100

Податоците кои се однесуваат за едем кај пациентите, прикажани се на табела 45..

Кај најголем број 19 (95%) пациенти едем не е регистриран, а кај 1 (5.0%) пациент постоел умерен едем.

Табела 45. Едем

Едем	Број	%
Нема	19	95.0
Умерен	1	5.0
Вкупно	20	100

Податоците кои се однесуваат за хематом кај пациентите, прикажани се на табела 46..

Кај најголем број 19 (95%) пациенти хематом не е регистриран, а кај 1 (5.0%) пациент имало хематом.

Табела 46. Хематом

Хематом	Број	%
Нема	19	95.0
Има	1	5.0
Вкупно	20	100

Кај пациентите со мекоткивна хирургија не е регистрирано постоење на тризмус (табела 47.).

Табела 47. Тризмус

Тризмус	Број	%
Нема	20	100
Вкупно	20	100

Кај пациентите со мекоткивна хирургија не е регистрирано нарушување на функцијата (табела 48.).

Табела 48. Нарушена функција

Нарушена функција	Број	%
Нема	20	100
Вкупно	20	100

Регионален лимфаденит не е регистриран кај пациентите со мекоткивна хирургија (табела 49.).

Табела 49. Регионален лимфаденит

Регионален лимфаденит	Број	%
Нема	20	100
Вкупно	20	100

Кај пациентите со мекоткивна хирургија нема настанато инфекција (табела 50.)

Табела 50. Инфекција

Инфекција	Број	%
Нема	20	100
Вкупно	20	100

На табела 51. прикажани се податоци кои се однесуваат на разликите помеѓу анализираниите параметри во зависност од полот на пациентите. За $p > 0.05$ не е регистрирана значајна разлика помеѓу анализираниите параметри во зависност од полот на пациентите.

Табела 51. Разлики во анализирани параметри според пол

Параметар	Rank sum / мажи	Rank sum / жени	Z / t	p-level	p	Sig. / N. Sig.
C3 / пред	97.00	113.00	-0.60	0.55	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	94.00	116.00	-0.83	0.41	$p > 0.05$	N.Sig.

C3 / 7 ден	95.50	114.50	-0.72	0.47	p>0.05	N.Sig.
C4 / пред	115.50	94.50	0.79	0.43	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	mean	mean	t			
	0.37	0.215	1.03	0.315	p>0.05	N.Sig.
C4 / 7 ден	114.50	95.50	0.72	0.47	p>0.05	N.Sig.
C11 / пред	131.00	79.00	1.97	0.049	p<0.05	Sig.
C11 / 24 часа	mean	mean	t			
	0.285	0.269	1.49	0.15	p>0.05	N.Sig.
C11 / 7 ден	130.00	80.00	1.89	0.06	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	114.00	96.00	0.68	0.49	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	117.50	92.50	0.94	0.34	p>0.05	N.Sig.
CRP / 7 ден	113.50	96.50	0.64	0.52	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	mean	mean	t			
	0.389	0.344	0.64	0.53	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	mean	mean	t			
	0.395	0.391	0.05	0.96	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	mean	mean	t			
	0.391	0.344	0.67	0.51	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	101.50	108.50	-0.26	0.79	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	93.00	117.00	-0.91	0.36	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	100.00	110.00	-0.38	0.71	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	106.00	104.00	0.08	0.94	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	113.00	97.00	0.60	0.55	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	108.00	102.00	0.23	0.82	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	mean	mean	t			
	1.92	2.13	-0.73	0.47	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	mean	mean	t			
	1.93	2.06	-0.45	0.66	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	mean	mean	t			
	2.01	2.13	-0.41	0.69	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	101.50	108.50	-0.26	0.79	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	108.00	102.00	0.23	0.82	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	102.00	108.00	-0.23	0.82	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	106.00	104.00	0.08	0.94	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	87.00	123.00	-1.26	0.17	p>0.05	N.Sig.

2.1. Корелација

На табела 52. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу возраста на испитаниците и анализираниите параметри.

Во анализираниите релации не е утврдена ($p > 0.05$) значајна корелација.

Табела 52. Корелација: возраст / анализирани параметри

Параметар	Pearson / r	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.14	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 7 ден	0.14	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.04	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 7 ден	-0.00	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.04	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 7 ден	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.08	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 7 ден	0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.27	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	0.14	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	0.14	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / пред	0.21	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	0.18	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	0.21	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.03	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	-0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / пред	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.23	$p > 0.05$	N.Sig.
Телесна температура по	0.20	$p > 0.05$	N.Sig.

На табела 53. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу времетраењето на интервенцијата и анализираниите параметри.

Во анализираните релации не е утврдена ($p > 0.05$) значајна корелација.

Табела 53. Корелација: Времетраење на интервенција / анализирани параметри

Параметар	Pearson / r	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.15	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.26	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 7 ден	0.15	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	0.18	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.23	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 7 ден	0.20	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	0.08	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 7 ден	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.36	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.30	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 7 ден	0.36	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	-0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.20	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	-0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	0.32	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.27	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	0.32	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	-0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / пред	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / пред	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.42	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
Телесна температура по	0.34	$p > 0.05$	N.Sig.

2.1.3. Комплицираност на интервенција / анализирани параметри

Не се регистрирани значајни (сигнификантни) односи (ЛЕСНИ).

2.1.4 Корелација: Степен на хируршка траума / анализирани параметри

Не се регистрирани значајни (сигнификантни) односи (МЕКО ТК).

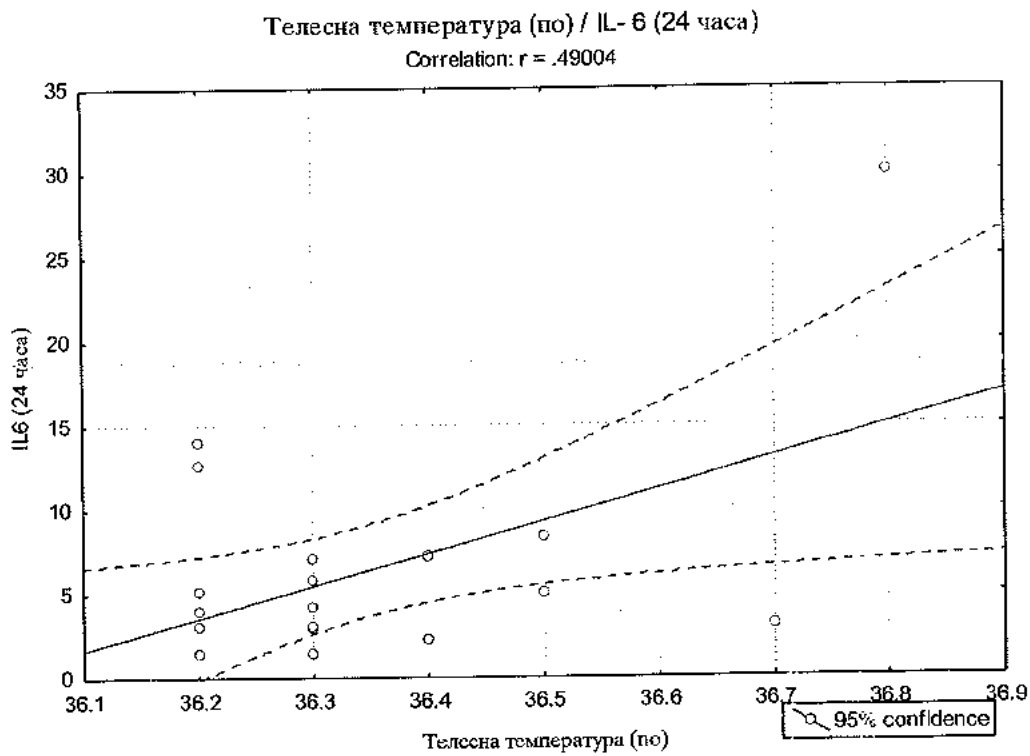
На табела 54. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу телесната температура по интервенцијата и анализирани параметри. Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во релацијата: телесна температура по интервенција / IL-6 (24 часа по интервенцијата).

Табела 54. Корелација: Телесна температура (по) / анализирани параметри

Параметар	Pearson / r	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	-0.15	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.10	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	-0.08	$p > 0.05$	N.Sig.
С11 / пред	-0.27	$p > 0.05$	N.Sig.
С11 / 24 часа	-0.16	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	-0.20	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	-0.26	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / пред	-0.11	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	-0.01	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / пред	0.04	$p > 0.05$	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.49	$p < 0.05$	Sig.
IFN- γ / пред	0.05	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.17	$p > 0.05$	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.16	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / пред	0.35	$p > 0.05$	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	0.42	$p > 0.05$	N.Sig.

Испитаниот однос помеѓу телесната температура по интервенцијата и промените кај IL - 6 (24 часа) за $r = 0.49$ и ($p < 0.05$) покажа постоење на средно јака значајна корелација, односно, порастот на IL - 6 (24 часа) пратен е со пораст на телесната температура по интервенцијата (графикон 44.).

2.1.5 Корелација: Телесна температура / Промени во IL - 6



Графикон 44.

На табела 55. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу болката по интервенција и анализирани параметри.

Значајна корелација ($p < 0.05$) постои во следните релации: болка / IL-6 (24 часа) ; болка / телесна температура по интервенција.

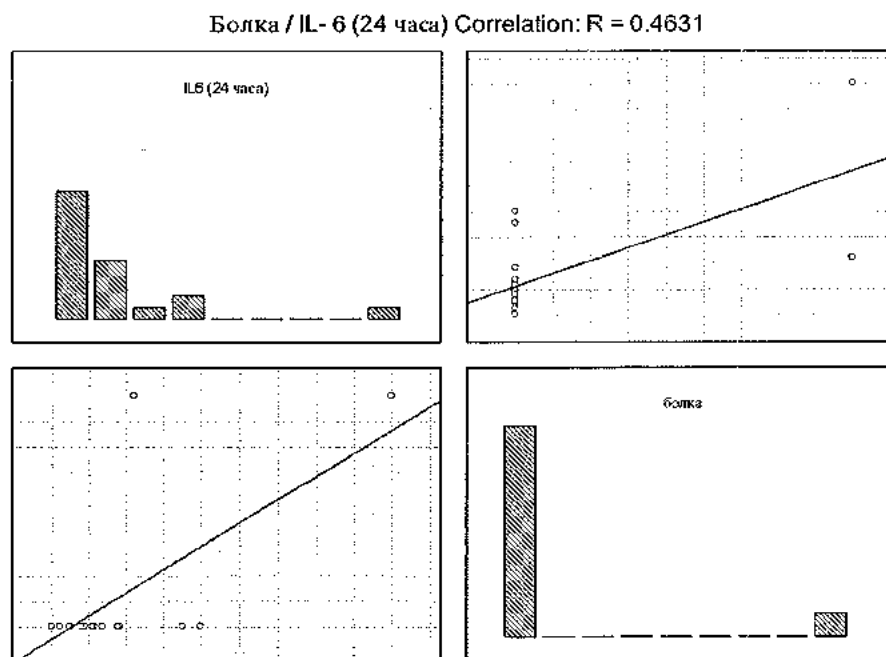
Табела 55. Корелација: Болка / анализирани параметри

Параметар	Spearman R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.13	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	-0.32	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.28	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	-0.20	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	-0.19	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	-0.03	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	-0.13	$p > 0.05$	N.Sig.

CRP / 24 часа	-0.26	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.21	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.17	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	0.34	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.46	p<0.05	Sig.
IFN- γ / пред	-0.01	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.06	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.19	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.14	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.25	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	0.03	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	-0.43	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.50	p<0.05	Sig.

2.1.6 Корелација: Болка / Промени во IL-6

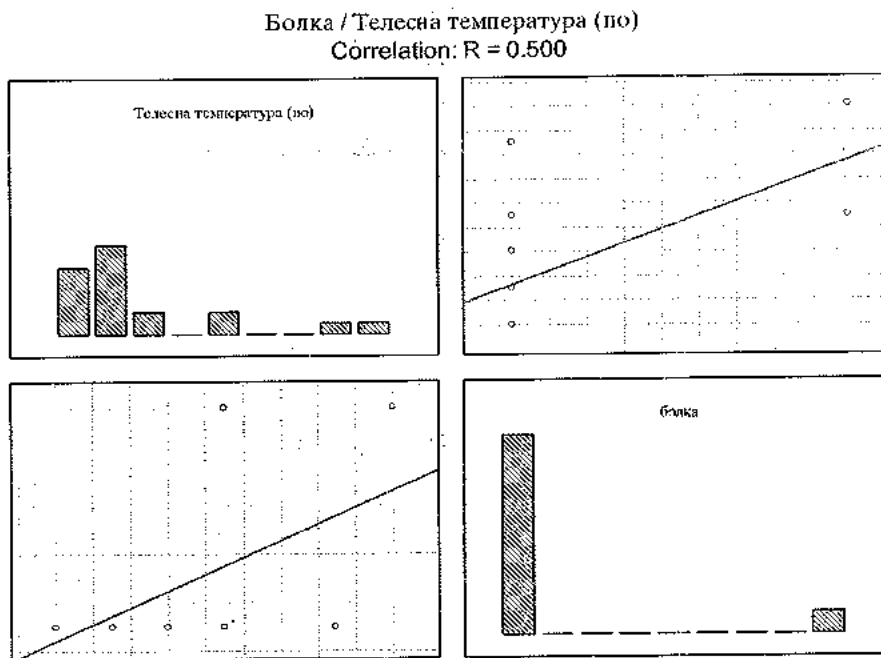
Испитаниот однос помеѓу болката и промените кај IL-6 (24 часа), за $R = 0.45$ и ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, покачувањето на IL-6 (24 часа по интервенцијата) следено е со зголемување на болката (графикон 45.).



Графикон 45.

2.1.6.1. Корелација: Болка / Телесна температура (по)

Испитаниот однос помеѓу болката и телесната температура по интервенцијата за $R = 0.50$ и ($p < 0.05$) е средно јак и значаен, односно, со покачувањето на телесната температура по интервенцијата се зголемува болката во постоперативниот период (графикон 46.).



Графикон 46.

На табела 56. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу промените во врска со едем и анализирани параметри. Во анализирани релации не е утврдена ($p > 0.05$) значајна корелација.

Табела 56. Корелација: Едем / анализирани параметри

Параметар	Spearman R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	-0.24	$p > 0.05$	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.06	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / пред	-0.02	$p > 0.05$	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.09	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / пред	-0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
C11 / 24 часа	-0.06	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / пред	0.12	$p > 0.05$	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.12	$p > 0.05$	N.Sig.

IL-1 α / пред	-0.28	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.29	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	-0.18	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	-0.02	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.02	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.34	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	0.24	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.26	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	-0.32	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.14	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	-0.29	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.39	p>0.05	N.Sig.
Болка	-0.08	p>0.05	N.Sig.

На табела 57. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу промените во врска со хематом и анализирани параметри. Во анализирани релации не е утврдена ($p>0.05$) значајна корелација.

Табела 57. Корелација: Хематом / анализирани параметри

Параметар	Spearman R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.32	p>0.05	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.38	p>0.05	N.Sig.
C4 / пред	0.26	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	0.29	p>0.05	N.Sig.
C11 / пред	0.24	p>0.05	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.29	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	0.34	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.18	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	0.12	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.06	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	0.39	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.14	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.26	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.18	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	-0.36	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	-0.09	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.34	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	-0.38	p>0.05	N.Sig.
Телесна			

температура по	0.00	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	0.35	p>0.05	N.Sig.

2.1.9 Корелација: Тризмус (O) / анализирани параметри

2.1.10. Корелација: Functio lesa (O) / анализирани параметри

2.1.11 Корелација: Регионален лимфаденит (O) / анализирани параметри

2.1.12 Корелација: Инфекција (O) / анализирани параметри

На табела 58. прикажани се резултатите од испитаниот однос помеѓу видот на интервенцијата и анализираниите параметри. Во анализираниите релации не е утврдена ($p>0.05$) значајна корелација.

Табела 58. Корелација: Вид на интервенција / анализирани параметри

Параметар	Spearman R	p	Sig. / N.Sig.
C3 / пред	0.03	p>0.05	N.Sig.
C3 / 24 часа	0.12	p>0.05	N.Sig.
C3 / 7 ден	0.07	p>0.05	N.Sig.
C4 / пред	-0.16	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	-0.04	p>0.05	N.Sig.
C4 / 7 ден	-0.15	p>0.05	N.Sig.
C11 / пред	-0.12	p>0.05	N.Sig.
C11 / 24 часа	0.02	p>0.05	N.Sig.
C11 / 7 ден	-0.09	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	0.19	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	0.04	p>0.05	N.Sig.
CRP / 7 ден	0.18	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	-0.04	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	0.20	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	-0.00	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	0.33	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	0.37	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	0.39	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	-0.22	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	-0.32	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	-0.12	p>0.05	N.Sig.

IFN- α / пред	-0.14	p>0.05	N.Sig.
IFN- α /24 часа	-0.30	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 7 ден	-0.19	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	0.15	p>0.05	N.Sig.
TNF- α /24 часа	-0.16	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	0.14	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	-0.09	p>0.05	N.Sig.
Телесна температура по	0.14	p>0.05	N.Sig.
Болка	0.43	p>0.05	N.Sig.
Едем	0.42	p>0.05	N.Sig.
Хематом	0.42	p>0.05	N.Sig.

3. Разлики помеѓу групи

На табела 59. и табела 59.1 прикажани се резултати кои се однесуваат на разликите помеѓу анализираниите параметри, помеѓу групите. Значајни разлики регистрирани се помеѓу следните параметри:

3.1 За $Z = 2.07$ и $p < 0.05$, 24 часа од оперативната интервенција во групата на пациенти со импакции (група 1) вредноста на CII е значајно повисока него во групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2).

3.2 За $Z = 2.16$ и $p < 0.05$, 24 часа од оперативната интервенција во групата на пациенти со импакции (група 1) вредноста на CRP е значајно повисока него во групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2).

3.3 За $Z = -2.16$ и $p < 0.05$, 24 часа од оперативната интервенција во групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2) вредноста на IFN- α е значајно повисока него во групата на пациенти со импакции (група 1). Имено, колку што е поголем степенот на хируршка траума постои поголема веројатност за постоперативно опаѓање на вредностите на IFN- α т.е. постои поголема веројатност за имunosупресија, односно неадекватна реакција на организмот.

3.4 За $Z = 5.18$ и $p < 0.001$, времетраењето на интервенцијата во групата на пациенти со импакции (група 1) е значајно подолго него во групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2).

3.5 За $Z = 4.33$ и $p < 0.001$, комплицираноста на интервенцијата во групата на пациенти со импакции (група 1) е значајно поголема, него во групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2).

3.6 За $Z = -5.41$ и $p < 0.001$, степенот на хируршка траума во групата на пациенти со импакции (група 1) значајно доминира во однос на пациентите со мекоткивна хирургија (група 2). **Односно колку што е поголем степенот на хируршка траума (меко ткиво, периост, коскено ткиво) толку е поголема веројатноста за намалена реакција на организмот т.е. имуносупресија.**

3.7 За $Z = 4.61$ и $p < 0.001$, телесната температура по интервенцијата во групата на пациенти со импакции (група 1) значајно е повисока него кај пациентите со мекоткивна хирургија (група 2).

3.8 За $Z = 4.11$ и $p < 0.001$, болката по интервенцијата во групата на пациенти со импакции (група 1) значајно е позастапена, него кај пациентите со мекоткивна хирургија (група 2).

3.9 За $Z = 3.96$ и $p < 0.001$, едем по интервенцијата значајно повеќе е регистриран во групата на пациенти со импакции (група 1), него кај пациентите со мекоткивна хирургија (група 2).

3.10 За $Z = 3.79$ и $p < 0.001$ постои значајна разлика во однос на тризмус, имено тризмус по интервенцијата единствено е регистриран во групата на пациенти со импакции (група 1), кај пациентите со мекоткивна хирургија (група 2) не е регистриран.

3.11 За $Z = 3.79$ и $p < 0.001$ постои значајна разлика во однос на нарушување на функцијата, имено нарушена функција по интервенцијата единствено е регистриран во групата на пациенти со импакции (група 1), кај пациентите со мекоткивна хирургија (група 2) не е регистрирана.

3.12 За $Z = 2.98$ и $p < 0.01$ постои значајна разлика во однос на присуството на регионален лимфаденит, имено регионален лимфаденит по интервенцијата единствено е регистриран во групата на пациенти со импакции (група 1), кај пациентите со мекоткивна хирургија (група 2) не е регистрирана.

Кај останатите анализирани параметри, за $p > 0.05$ не е утврдена значајна разлика.

Табела 59. Разлики во однос на анализирани параметри помеѓу групи

Параметар	Rank sum / Grupa 1	Rank sum / Grupa 2	Z / t	p-level	p	Sig. / N. Sig.
C3 / пред	359.00	461.00	-1.38	0.168	p>0.05	N.Sig.
C3 / 24 часа	437.50	382.50	0.74	0.457	p>0.05	N.Sig.
C3 / 7 ден	359.50	460.50	-1.37	0.172	p>0.05	N.Sig.
C4 / пред	361.50	458.50	-1.31	0.189	p>0.05	N.Sig.
C4 / 24 часа	442.00	378.00	0.866	0.387	p>0.05	N.Sig.
C4 / 7 ден	366.50	453.50	-1.18	0.239	p>0.05	N.Sig.
CII / пред	mean	mean	T			
	0.285	0.274	0.96	0.341	p>0.05	N.Sig.
CII / 24 часа	486.50	333.50	2.07	0.038	p<0.05	Sig.
CII / 7 ден	mean	mean	T			
	0.286	0.274	0.97	0.340	p>0.05	N.Sig.
CRP / пред	387.00	433.00	-0.62	0.534	p>0.05	N.Sig.
CRP / 24 часа	490.00	330.00	2.16	0.030	p<0.05	Sig.
CRP / 7 ден	409.00	411.00	-0.03	0.978	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / пред	476.50	343.50	1.79	0.072	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 24 часа	462.00	358.00	1.41	0.159	p>0.05	N.Sig.
IL-1 α / 7 ден	471.50	348.50	1.66	0.096	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / пред	449.50	370.50	1.07	0.285	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 24 часа	476.00	344.00	1.79	0.074	p>0.05	N.Sig.
IL-6 / 7 ден	452.50	367.50	1.15	0.250	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / пред	339.50	480.50	-1.91	0.057	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 24 часа	411.00	403.00	0.19	0.849	p>0.05	N.Sig.
IFN- γ / 7 ден	347.00	473.00	-1.70	0.088	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / пред	347.00	473.00	-1.70	0.088	p>0.05	N.Sig.
IFN- α / 24 часа	330.00	490.00	-2.16	0.030	p<0.05	Sig.
IFN- α / 7 ден	342.00	478.00	-1.84	0.066	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / пред	428.50	391.50	0.500	0.617	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 24 часа	390.00	430.00	-0.54	0.589	p>0.05	N.Sig.
TNF- α / 7 ден	430.50	389.50	0.55	0.579	p>0.05	N.Sig.
Времетраење на интервенција	601.50	218.50	5.18	0.0000	p<0.001	Sig.
Комплицираност на интервенција	570.00	250.00	4.33	0.0000	p<0.001	Sig.
Степен на хируршка траума	210.00	610.00	-5.41	0.0000	p<0.001	Sig.
Телесна температура по	580.50	239.50	4.61	0.0000	p<0.001	Sig.

Табела 59.1. Разлики во однос на анализираниите параметри помеѓу групи

Параметар	Rank sum / Grupa 1	Rank sum / Grupa 2	Z/ t	p-level	p	Sig. / N. Sig.
Болка	562.00	258.00	4.11	0.0000	p<0.001	Sig.
Едем	556.50	263.50	3.96	0.0001	p<0.001	Sig.
Хематом	400.00	420.00	-0.27	0.787	p>0.05	N.Sig.
Тризмус	550.00	270.00	3.79	0.0002	p<0.001	Sig.
Нарушена функција	550.00	270.00	3.79	0.0002	p<0.001	Sig.
Регионален лимфаденит	520.00	300.00	2.98	0.003	p<0.01	Sig.
Инфекција	410.00	410.00	0.00	1.00	p>0.05	N.Sig.

6. ЗАКЛУЧОК

-Хируршката интервенција причинува имун и акутен фазен одговор, асептична инфламаторна реакција, што универзално ги придружува сите видови на траума. IL-1, TNF и парцијално IL-6 се однесуваат како потентни медијатори на овие одговори.

-Брзото зголемување на нивоата на комплемент системот, CRP, IL-1 α , TNF- α , IL-6 и IFN- α и IFN- γ постоперативно демонстрираа и докажаа висока сензитивност, такашто може да се потенцира нивната одговорност во системскиот имунолошки одговор на организмот и се погодни индикатори на ткивна траума.

-Нашите локални орално хируршки интервенции имаат **СИСТЕМСКИ ЕФЕКТИ!**

-При оралнохируршките интервенции постои кумулативен ефект на периоперативниот стрес : хируршки трауматски стрес, психолошки стрес и анестетички стрес.

-Постоперативните мерења на серумските концентрации на испитуваните параметри можат да се изведат на 4-тиот час постоперативно и секој ден постоперативно, идеално во хоспитални услови или при користење на експериментални модели.

-Со добиените резултати од нашите испитувани параметри, констатиравме дека е оправдана употребата на дијагностички тестови за одредување на нивоата на комплемент системот, CRP и наведените цитокини како ориентири за степен на постоперативна инфламација и истите претставуваат ефикасни прогностички инструменти во рана дијагноза на постоперативна инфекција.

-Детерминацијата на про-инфламаторните и анти-инфламаторните цитокински нивоа во плазмата може наскоро да стане се поважна за клиничарите кои водат грижа за хируршки третираните пациенти и за пациентите во единиците за интензивна нега. Знаењето на цитокинските нивоа може да им даде увид на клиничарите во интрацелуларните промени (интрацелуларно миље) како и насока во понатамошниот третман.

-Многу големи нивоа на сите измерени параметри постоперативно (комплемент, цитокини, акутни фазни протеини) и одржување на нивното високо ниво по 4 ден (хиперреакција) асоцира на можни компликации, постоперативна инфекција и развој на септичен шок.

Состојбата е еднаква на имуносупресијата (хипореакција-*hyporesponsivness*) на првиот ден постоперативно.

-Додека се одвиваат промени на микромолекуларно ниво, промените на макромолекуларно ниво (клиничка слика) се манифестираат покасно. Клиничката слика "the day after" не ги отсликува комплетно случувањата во "микрокосмосот" т.е. случувањата на микромолекуларно ниво (се мисли на системските медијатори). Тие микрослучувања го даваат своето вистинско клиничко макроскопско лице во покасниот постоперативен период. Затоа, вториот и третиот постоперативен ден се подеднакво важни како и првиот. Будната обсервација е подеднакво важна во сите стадиуми на постоперативниот тек. Токму затоа раното одредување на цитокинските нивоа и CRP се драгоцени прогностички императиви.

- Во студијата наидовме на статистички значајна поврзаност на компонента од комплемент системот со полот на пациентите. Имено, вредноста на комплемент системот C11 (24 часа по интервенцијата) кај мажите значајно е поголема отколку кај жените.

-Во нашиот испитуван материјал наидовме на податоци кои укажуваат на поврзаност на C3, C4 и TNF- α промените при оралнохируршки интервенции и возраста на пациентите. Се работи за автентични резултати. Односно постои статистички значајна позитивна корелација помеѓу возраста на пациентите и постоперативното зголемување на нивните серумски нивоа.

-Исто така, во нашата студија добивме податоци кои укажуваат на средно јака статистички значајна корелација помеѓу времетраењето на хируршката интервенција и промените во серумските нивоа на CRP и IFN- γ како и телесната температура, што значи дека се работи за правопрпорционално зголемување на серумските нивоа на цитокините со зголемување на времетраењето на хируршката интервенција.

-Кај групата на пациенти кадешто е индициран хируршки третман на дијагностицираната импакција, при хируршкиот третман се интервенира на меко ткиво, периост и коскено ткиво за разлика од групата со мекоткивна хирургија каде се продуцира траума само на меко ткиво, што резултира со многу повисоки вредности постоперативно на испитуваните параметри, а со статистички високо значајна разлика на комплемент системот C11, CRP и IFN- α помеѓу двете групи. Кај групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2) вредноста на IFN- α е значајно повисока отколку во групата на пациенти со импакции (група 1).

Имено, колку што е поголем степенот на хируршка траума постои поголема веројатност за постоперативно опаѓање на вредностите на $IFN-\alpha$ т.е. постои поголема веројатност за имуносупресија, односно неадекватна реакција на организмот.

-Степенот на хируршка траума во групата на пациенти со импакции (група 1) значајно доминира во однос на пациентите со мекоткивна хирургија (група 2). Според нашите испитувања и според голем број на студии и цитирани автори се потврдува тезата дека колку што е поголем степенот на хируршка траума (меко ткиво, периост, коскено ткиво) толку е поголема веројатноста за неадекватна реакција на организмот т.е. имуносупресија.

-Во однос на видот на интервенција добивме средно јака негативна корелација кај првата група на испитаници (пациенти со импакции) во однос на серумските нивоа на $IL-1\alpha$ и $TNF-\alpha$. (Кај овој вид на интервенции со зголемување на бројот на екстрахирани заби симултано во тек на хируршката интервенција и со зголемување на степенот на хируршка траума, постои поголема веројатност за намалување на серумските нивоа на испитуваните цитокини, т.е. постои поголема веројатност за манифестација на постоперативна имуносупресија)

-Во групата на пациенти со импакции, испитаниците се разликуваат меѓу себе само со бројот на остеотомирани површини што дава дискретен импакт на системските анализирани параметри. (слаба корелација). Локално продуцираните медијатори организмот според своите индивидуални способности успева да ги одржи локално. (to keep them locally-според Bone). Ова претставува добар исход на постоперативниот тек кај испитуваниот примерок.

-Постои средно јака значајна негативна корелација помеѓу вредностите на $IFN-\gamma$ предоперативно и манифестацијата на постоперативен тризмус. Овој податок посочува на фактот дека колку што се пониски вредностите на интерферонот кај индивидуата предоперативно, се зголемува веројатноста за појава на тризмус. (поради постоперативни локални компликации: инфекција, траума)

-Постои значајна позитивна статистичка корелација помеѓу комплемент системот и нарушената функција постоперативно, односно колкушто се зголемуваат вредностите на C11 компонентата од комплемент системот постоперативно, се зголемува веројатноста за појава на нарушена постоперативна функција.

-Времетраењето на интервенцијата е значајно поголемо кај групата на пациенти со импакции (група 1), комплицираноста на интервенцијата е значајно поголема кај групата 1, степенот на хируршка траума исто така е значајно поголем кај првата група. Телесната температура е значајно повисока кај првата група (сепак се работи за варијации во физиолошки граници на афебрилност). Постоперативните компликации болка, едем, тризмус, нарушена функција, присуството на регионален лимфаденит, се значајно поприсутни и поизразени кај групата 1 за разлика од групата на пациенти со мекоткивна хирургија (група 2).

-Локалните постоперативни компликации зависат од степенот на ослободување на локалните цитокини. Системските цитокини и другите анализирани параметри се одговорни за општиот имунолошки статус на организмот постоперативно.

-Постои статистички значајна позитивна корелација помеѓу времетраењето на интервенцијата, комплицираноста на интервенцијата и степенот на хируршка траума со појавата на постоперативните компликации: болка, едем, тризмус, нарушена функција и регионален лимфаденит. (т.е. со степенот на ослободување на локалните цитокини)

-Во групата на пациенти кај кои е извршена интервенција на меки ткива (група 2) не постои значајна корелација меѓу испитуваните параметри и локалните постоперативни компликации, исклучок постои кај испитуваниот параметар IL-6,24ч постоперативно/телесна температура и IL-6,24ч постоперативно /болка што асоцира на фактот дека IL-6 е најсензитивниот цитокински параметар кој детектира најминимален и најсуптилен хируршки трауматски стрес. Оваа група се карактеризира со неинвазивен приод кон периостот чие нарушување на интегритетот е следено со манифестација на мекоткивен едем.

-На формирањето на постоперативниот едем (акумулација на течност во интерстициум, трансудација од повредени крвни садови и лимфатична опструкција со фибрин) влијаат: степенот на хируршка траума и големина на трауматизирана површина, количество на сврзно ткиво (поголема количина на сврзоткиво-поголем посттрауматски едем), имунолошкиот статус на пациентот како и раната апликација на ладни облоги доведува до намалување на хиперемията и консекутивно се спречува појавата на обемен едем.

-Бенефитите од минимално инвазивната хирургија (како на пример минимална болка, побрз "recovery" и пократок хоспитален тек) можат да се поврзат со намалена цитокинска продукција. Оттука

се наметнува и препораката за избор на методите на современата минимално инвазивна хирургија, пред методите на конвенционалната хирургија, во сите оние случаи каде тоа е индицирано.

-Индивидуите кои страдаат од хроничен стрес покажуваат поголем степен на имunosупресија при оралнохируршки интервенции, логично поради исцрпените механизми на адаптација кон акутниот стресор-интервенцијата.

-Се наменува потребата од додавање на уште едно прашање во анамнезата: "дали сте под стрес?" На тој начин би се селектирале оние пациенти кај кои полесно би ја предвиделе веројатноста за неадекватна постоперативна реакција.

-Во согласност со претходно изнесените заклучоци се подразбира важноста од минимизирање на трауматскиот стрес во тек на оралнохируршките интервенции, преку фаворизирање на atraуматскиот пристап, минимизирање на притисокот и вибрациите во тек на интервенцијата, намалување на температурата што се развива во тек на остеотомијата (користење на системи со континуирано внатрешно и надворешно ладење, намалување на бројот на вртежи во минута на инструментите), користење на борери од висококвалитетен материјал и со доволна острина.

-Со подеднаква важност е и елиминацијата на стрес факторите од нетрауматско потекло преку користење на премедикацијата (анксиолитици, аналгетици) како и психолошките техники и стратегии за редуција на стресот (stress reduction strategies).

-Се препораува антибиотска и антиинфламаторна заштита при комплицирани, долготрајни и обемни интервенции.

-При имunosупресија постои алтерација на моноцитите и Т-клеточните интеракции. Затоа имуномодулаторната терапија на хируршки третираните пациенти би требало да ги заштити лимфоцитите, макрофагите, гранулоцитите и ендотелните клетки од хиперактивација или исцрпување.

-Иако се направени некои сигнификантни унапредувања, сепак е многу важно подлабоко да се дефинира патофизиологијата на прецизните механизми одговорни за клеточниот имунитет преку користење на експериментални модели. Исто така би требало да се земе во предвид при оваа имуномодулаторна терапија и полот на пациентите, нивниот нутриционен статус, метаболитички статус и ендокринолошки статус, пред-егзистирачките состојби и сл.

-Современите научни трендови ги фаворизираат новите имуномодулаторни стратегии: имунолошки диети за зголемување на имунитетот, употреба на хипертонични раствори за ресусцитација и редуцирање на инциденцата на септичен шок.

-Стероидите, не-стероидните антиинфламаторни агенси, цитокините IL-4, IL-10, IL-13 ја редуцираат продукцијата на проинфламаторните цитокини. Најсовремената администрација на овие агенси може да биде ефективна во атенуирањето на посттрауматската и постоперативната хиперинфламација.

-Повредата, траумата и губењето на крв (при хеморагија) можат да продуцираат супресија на целуларниот имунитет и зголемена можност за развој на консекутивна сепса и инфекција на раната. Употребата на разни имуномодулаторни агенси (пр. diltiazem, chloroquine, ibuprofen, IFN- γ , prolactin, metclopamide и flutamide) покажа дека помага при нормализација на алтериран имунолошки одговор при траума или хеморагија кај експерименталните студии. Ова придонесува за развој на нови терапевтски концепти кај имunosупресијата и намалување на морталитетот при консекутивни сепси кај пациентите

-Администрацијата на G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) периперативно може да ја превенира појавата на имunosупресија при обемни хируршки зафати.

-Освен администрација на G-CSF, како имуномодулаторна терапија се фаворизира употребата на тестостерон рецепторни антагонисти (флутамид, естрогени или агенси со естрогени ефекти DHEA). Овие медикаменти ги модулираат моноцитите и Т-кл.одговори и на тој начин обезбедуваат безбедни терапевтски модалитети при третман на имunosупресија. Овој тип на експериментални студии се поддржани од National Institutes of Health и грант од Deutsche Forschungsgesellschaft.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lorraine Johnston (1999) Non-Hodgkin's Lymphomas: Making Sense of Diagnosis, Treatment and Options, Patient Centered Guides
2. Segerstorm & Miller (2004) Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-analytic Study of 30 years of Inquiry Psychological Bulletin, 130,4
3. Шољакова Марија "Анестезија и реанимација" (2006) Скопје
4. Aitkenhead A.R., Rowbotham D.J., (2001) Textbook of Anesthesia, 4th Edition, London, pp 409-544
5. A BJA Publication; (2004) Continuing education in anesthesia, critical care & pain, Vol 1,2,3 pp 1-461
6. Ali H.H (1993) Monitoring neuromuscular blockade. In Principles and Practice of Anesthesiology. Edited by Roger M.C., Tinker J.H., Covino B.G., Mosby Year-Book, Inc: 827-845
7. Whicher J.T, "Biochemistry of inflammation" Medical 1992, p.3
8. Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt and Barbara A. Osborne. Kuby Immunology 6e, <http://www.whfreeman.com/kuby/>
9. Frank Macfarlane Burnet (1969) Self and Not-self: Cellular Immunology, Book One, Cambridge University
10. Stephen J Gislason, (2004) The Book of Allergy and Immunology, Environmed Research Inc

11. Baruj Benacerraf, Inge Knutsson, Emil R. Unanue, Sune Nordgren, (1980) Text book of immunology, Cavefors
12. D. Male, Cells and organs of the Immune System, (2003), Open University Worldwide L
13. William L. Anderson, Immunology, (1999), Hayes Barton Press
14. Peter J. Delves, Ivan Maurice Roitt, (2001) Roitt's Essential Immunology, Blackwell Publishing
15. Cheng H, Cenciarelli C, Shao Z, Vidal M, Parks WP, Pagano M, Cheng-Mayer C. Human T cell leukemia virus type 1 Tax associates with a molecular chaperone complex containing hTid-1 and Hsp70. *Curr Biol.* 2001 Nov 13;11(22):1771-5
16. Cheng H, Cenciarelli C, Tao M, Parks WP, Cheng-Mayer C. HTLV-1 Tax-associated hTid-1, a human DnaJ protein, is a repressor of I kappa B kinase beta subunit. *J Biol Chem.* 2002 Jun 7;277(23):20605-10.
17. Jo K, Derin R, Li M, Bretz DS. Characterization of MALS/Velis-1, -2, and -3: a family of mammalian LIN-7 homologs enriched at brain synapses in association with the postsynaptic density-95/NMDA receptor postsynaptic complex. *J Neurosci.* 1999 Jun 1;19(11):4189-99.
18. Mireskandari A, Reid RL, Kashanchi F, Dittmer J, Li WB, Brady JN. Isolation of a cDNA clone, TRX encoding a human T-cell lymphotropic virus type-I Tax1 binding protein. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Apr 10;1306(1):9-13.
19. Reynaud C, Fabre S, Jalinet P. The PDZ protein TIP-1 interacts with the Rho effector rhotekin and is involved in Rho signaling to the serum response element. *J Biol Chem.* 2000 Oct 27;275(43):33962-8.
20. Sarkar S, Pollack BP, Lin KT, Kotenko SV, Cook JR, Lewis A, Pestka S. hTid-1, a human DnaJ protein, modulates the interferon signaling pathway. *J Biol Chem.* 2001 Dec 28;276(52):49034-42.
21. The human DnaJ protein, hTid-1, enhances binding of a multimer of the herpes simplex virus type 1 UL9 protein to oris, an origin of viral DNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19;99(4):1894-8
22. <http://www.biocarta.com>
23. Alick Isaak, Linderman Jean, (1957) Lime tree man J. Virus Interference. The interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.*;147(927):258-267
24. David B. Beaton (2006) Effects of stress and psychological disorders on the immune system, Rochesester Institute of technology
25. O'Leary A. (1990) Stress, emotions and human immune function. *Psychological Bulletin*, 108, 363-382
26. Jones J. (2003). Stress responses, pressure ulcer development and adaptation. *British Journal of Nursing*, 12, 17-23
27. Koenker Hannah (1994) Stress and the Immune system, www.econ.uiuc.edu/~hanko/Bio/stress.html
28. Harrison Wein, (2000) Stress and Disease: New Perspectives, www.nih.gov/news/WordonHealth/oct2000/story01.htm
29. Koenker Hannah (1994) Stress and the Immune system, www.econ.uiuc.edu/~hanko/Bio/stress.html

30. Segerstorm & Mille, Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-analytic Study of 30 years of Inquiry (2004) *Psychological Bulletin*, 130,4)
31. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. (1993) *Mind and Immunity, Mind/Body Medicine* (pp.39-59). New York: Consumer Reports
32. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. (2002) Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality. *Journal of Psychosomatic Research*, 53,873-876.
33. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. McGuire L., Robles T., (2002) Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70, 537-547
34. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. (2002) Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: Back to the future. *Psychosomatic medicine*, 64, 15-28
35. Ichiro Yamauchi, Brigitte Volmar "Role of TNF- α in local surgical trauma-induced microvascular dysfunction" *Digestive Surgery* 1999;16:4000-406
36. Nakao M., Segal SS., "Muscle length alters geometry of arterioles and venules of hamster reactor" *Am J Physiol* 1995;258;336-344
37. Welsh P., Segal SS., "Muscle length direct sympathetic nerve activity and vascular tone in resistance vessels of hamster reaction" *Circ Res* 1996;76:511-559
38. Matthias Majetschak, Ulrich Krehmeier, Liljana Ostroverkh "Alterations in leukocyte function following surgical trauma: Differentiation of distant reaction types and association with tumor necrosis factor Gene polymorphisms" *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology*, 2005, Feb p.296-303
39. H. Shijo, K. Iwabuchi, S. Hosoda, H. Watanabe "Evaluation of neutrophil functions after experimental abdominal surgical trauma" *Inflammation Research*, 1998, Vol 47, N2, p.67-74
40. Yannas I.V., Spector M. "Formation of soft tissue and bone around implants, the chronic response to implants", Massachusetts Institute of Technology, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital VA Boston Healthcare System
41. Righton, Carl T. and Robert M. Hunt (1997), "Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus", *Journal of Orthopaedic Trauma*, 11 (4): 244-253
42. Netter, Frank H. (1987), *Musculoskeletal system: anatomy, physiology, and metabolic disorders*, Summit, New Jersey: Ciba-Geigy Corporation
43. Andersen Lars, Andersen Frances "Textbook and Color Atlas of Traumatic injuries to the Teeth" *Medical* 2007, p.75
44. De Simone C, Pugnali L, Cilli A, Forasieri EM, Bernardini B, Delogu G, Sorice F: Pharmacokinetic assessment of immunosuppressive activity of antibiotics in human plasma by a modification of the mixed lymphocyte reaction. *Crit Care Med* 1984;12:483-485.

45. Salo M: Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:201-220.
46. Calvano S: Hormonal mediation of immune dysfunction following thermal and traumatic injury; in Davies JM, Shires GT (eds): *Advances in Host Defence Mechanism*. New York, Raven Press, 1986, pp 111-142
47. Miller CL, Baker CC: Changes in lymphocyte activity after thermal injury. The role of suppressor cells. *J Clin Invest* 1979;63:202-210
48. Munster AM: Post-traumatic immunosuppression is due to activation of suppressor T cells. *Lancet* 1976;i:1329-1330
49. Constantian MB, Menzoian JO, Nimberg RB, Schmid K, Mannick JA: Association of a circulating immunosuppressive polypeptide with operative and accidental trauma. *Ann Surg* 1977;185:73-79
50. Green DR, Faist E: Trauma and immune response. *Immunol Today* 1988;9:253-255
51. Akira S, Kishimoto T: IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection. *Immunol Rev* 1992;127:25-50
52. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-636.
53. Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, Monden M, Kishimoto S, Hirano T, Kishimoto T: Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;50:399-401
54. Balkwill FR, Burke F: The cytokine network. *Immunol Today* 1989;10:299-303.
55. Old LJ: Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985;230:630-632.
56. Lowry SF: Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993;128:1235-1241.
57. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P: The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996(suppl 53):1-10.
58. Beutler B, Cerami A: Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-385
59. Kon T., Cho tJ., Aizawa T et al., Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NK-kB ligand (cytokines osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res* 2001;16:1004-1014
60. Dinarello CA: IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood* 1991;12:404-409.
61. Dinarello CA, Wolff SM: The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:106-113.
62. Lowry SF: Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993;128:1235-1241.
63. Grzelak I, Olszewski WL, Rowinski W: Blood mononuclear cell production of IL-1 and IL-2 following moderate surgical trauma. *Eur Surg Res* 1989;21:114-122
64. Beutler B., Cerami A: Cachectin: More then a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316:379,1987

65. Laster SM, Wood JG, Gooding LR: Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis. *J Immunol* 1988;141:2629-2634
66. Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ, Vadas MA: Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8667-8671
67. Abe Y, Sekiya S, Yamasita T, Sendo F: Vascular hyperpermeability induced by tumor necrosis factor and its augmentation by IL-1 and INF-gamma is inhibited by selective depletion of neutrophils with a monoclonal antibody. *J Immunol* 1990;145:2902-2907
68. Reber P.U., Andrén-Sandberg Å., Schmied B., Büchler M.W., "Cytokines in Surgical Trauma:Cholecystectomy as an Example", *Digestive Surgery* 1998;15:92-101
69. Cicco NA, Lindemann A, Content J, Vandenbussche P, Lubbert M, Gauss J, Mertelsmann R, Herrmann F: Inducible production of interleukin-6 by human polymorphonuclear neutrophils: Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor tumor necrosis factor-alpha. *Blood* 1990;75:2049-2052
70. Barton BE, Jackson JV: Protective role of interleukin-6 in the liposaccharide-galactosemie septic shock model. *Infect Immun* 1993;61:1496-1499
71. Heremans H., Dillen C., Put W., Damme JV., Billiau A: Protective effect of anti-IL-6 antibody against endotoxin, associated with paradoxically increased IL-6 levels. *Eur J Immunol* 1992;22:2395-2401
72. Barton BE: IL-6: Insights into novel biological activities. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:16-20
73. Barton BE, Shortall J, Jackson JV: Interleukins 6 and 11 protect mice from mortality in a staphylococcal enterotoxin-induced toxic shock model. *Infect Immun* 1996;64:714-718
74. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Petersen VM: Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation. *Ann Surg* 1996;224:647-664
75. Helfgott DC, Tatter SB, Santhanam U, Clarick RH, Bhardwaj N, May LT, Sehgal PB: Multiple forms of IFN-beta 2/IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection. *J Immunol* 1989;142:948-953
76. Tang GJ., Kuo CD., et al.; Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alfa and IL-6 in infected patients. *Crit Care Med* 1996;24:423
77. Wei J., Xu H., Davies JL., Hemmings GP: Increase of plasma IL-6 concentrations with age in healthy subjects. *Life Sci* 1992;51:1953-1956
78. Dinarello CA: Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413-1418
79. Andus T, Geiger T, Hirano T, Northoff H, Ganter U, Bauer J, Kishimoto T, Heinrich PC: Recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IFN-beta 2) regulates beta-fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. *FEBS Lett* 1987;211:18-22

80. Darlington GJ, Wilson DR, Lachman LB: Monocyte-conditioned medium, interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J Cell Biol* 1986;103:787-793
81. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatowski D, Dallman MJ, Morris PJ: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992;79:757-760
82. 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;9:231-238
83. Cabie A, Fitting C, Farkas JC, Laurian C, Cormier JM, Carlet J, Cavillon JM: Influence of surgery on in-vitro cytokine production by human monocytes. *Cytokine* 1992;4:576-580
84. Shenkin A: Cytokine changes in the postoperative period. *Proc Nutr Soc* 1994;53:159-167
85. Shenkin A, Fraser WD, Series J, Winstanley FP, McCartney AC, Burns HJ, Van Damme J: The serum interleukin 6 level response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989;8:123-127
86. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990;79:161-165
87. Wortel CH, van Deventer SJ, Aarden LA, Lygidakis NJ, Buller HR, Hoek FJ, Horikx J, ten Cate JW: Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993;114:564-570
88. Kloosterman T, von Blomberg BME, Borgstein P, et al: Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1994;115:424-428
89. Di Padova F, Pozzi C, Tondre MJ, Tritapepe R: Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. *Clin Exp Immunol* 1991;85:137-14
90. Roumen RMH, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, van der Meer JW, Grois RJ: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:769-776
91. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH: Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol* 1991;260:R167-R171
92. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J: Dynamics of interleukin 1, 2 and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994;36:336-340
93. Bone RC: Towards a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24:163-172
94. <http://www.britannica.com/eb/article-9042545>
95. <http://www.dal.ca>

96. Michael A., Scherer., Markus Neumaier., Stefan von Gumpenberg:CRP in patients who had operative fracture treatment. Clin Orthop2001;393:287-293
97. Jenny G., Schaub JM., Ferard G et all.:Interet du dosage la C reactive proteine dans l'infection osteo-articulaire.Rev Chir Ortop Reparatrice Appar Mot.1986;72:197-201
98. Thurman JM, Holers VM et all, "The central role of the alternative complement pathway in human disease" J Immunol 2006 Feb1;176(3): 1305-1310
99. Kravitz MS, Pitashny M et all, " Proreactive molecules and their autoantibodies prevalence&clinical significance in autoimmunity" J Clin Immunol 2005 Nov; 25(6):582-91
100. Marton IJ, Kiss C "Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflamatory mediators" Int Endod J 1992 Sep; 25(5)229-33
101. Szabo T "The influence of acute phase proteins in the pathogenesis of chronic periapical granuloma" Fogorov Sz 1990 Aug; 83(8):235-9
102. Takahashi K, Ip WE et all "The mannose- binding lectin;a prototypic pattern recognition molecule" Curr Opin Immunol 2006 Feb; 18(1):16-23
103. Gajdoz R " Evaluation of regional analgesia and surgical trauma on selected factors of the human immune system" Folia med Cracov 1994; 35(1-4):69-86
104. Tajima K, Yamamoto F et all "Effect of immune response during cardiopulmonal bypass on postoperative infections" Nippon Kyoby Geka Gakki Zasshi 1989 Apr; 37(4):671
105. Kahl W, Runge M et all "Changes in immunologic parameters following operations" Herz 1989 Aug; 11(4):237-48
106. Toge T, Kegoya Y "Surgical stress and immunosupresion in cancer patient" Gan To Kagaky Ryoho 1989 Apr;16(4Pt2-1):1115-21
107. Lennard TW, Shenton BK et all "The influence of surgical operation on the components of the human immune system" Br J Surg:1985 Oct; 72(10):771-6
108. Watanabe A, Kusajama K et all "Changes of immunity in the patients undergoing surgery" Nippon Kyobu Geka Gakki Zassi 1992 Apr;40(4):490
109. Anania A, Marchigiano E et all, "Transient immunosuppression after surgical intervention" Recenti Prog Med 1998 Jun;89(6):296-300
110. Watson T "Soft tissue healing" In Touch 2003; 104:2-9
111. Wagner S et all "Comparision of inflammatory and systemic sources of growth factors in acute and chronic human wounds" Wound Repair & Regeneration 11:253-260
112. Sota Omoigui, MedicineHouse.com 2002
113. National Institute of Dental & Craniofacial Research (NIDCR), "Cyclooxygenase levels following surgery to remove third molars" Last update

2005

114. Withmann, Mattias W, 1998, "Severe depression of host immune functions following closed bone fracture, soft tissue trauma and hemorrhagic shock", *Critical Care Medicine* Aug; 26-8

115. Sternfeld DC, Ogle CK " Thermal injury functionally alters bone marrow derived macrophages" *J Burn Care Rehabilitation* 1997, Nov-Dec; 18(6):505-

116. Martin Angele, Irshad Chaudry, 2005, Surgical trauma and Immunosuppression pathophysiology and potential immunomodulatory approaches, *Langenbecks Arch Sugery* 390:333-341

117. Haupt et all ; Assotiation between preoperative acute phase response and postoperative complications, *Eur J Surg* 1997, 163:39-44

118. Steinmetz J. Et all "Reference limits of Apolipoprotein a-1 and Apolipoprotein B using an IFCC standardized immunonefelometric method". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 337-342

119. Steel DM, Whitehead AS, 1994, The major acute phase reactants: C-reactive protein, serym amyloid P component and serum amyloid A protein, *Immunol Today* 15:81-88

120. Khreiss T, Jozsef L, Potempa L.A, 2004, Conformational Rearrangment in C-reactive Protein is required for proinflammatory Actions on Human endothelial cells. *Circulation*, 2016-2022

121. Mokart D , Capo C , Blache JL , Delpero JR()(2002) Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer, *Br J Surg*, Vol. 89, No. 11., pp. 1450-1456

122. AO Aasen, CD Krohn and JE Wang, () Immunological and Inflammatory consequenses of surgical trauma, Institute for Surgical Research and Centre for Orthopedics, Rikshospitalet, The National Hospital, University of Oslo, Norway,
http://www.shocksocieties.org/meetings/7th_vienna_shockforum/abstracts/Aaasen.html

123. Huang Tsung-Jen ; Hsu Robert Wen-Wei ; Li Yen-Yao() 2005, Cheng Chin-Chang, Less systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy, *Journal of orthopaedic research*, vol. 23, n°2, pp. 406-411

124. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ()1992, Systemic cytokine response after major surgery, *Br J Surg*. Aug;79(8):757-60

125. I. Grzelak, W.L. Olszewski, M. Zaleska, A. Ziolkowska,()1998, Surgical Trauma Evokes a Rise in the Frequency of Hematopoietic Progenitor Cells and Cytokine Levels in Blood Circulation, *European Surgical Research*, Vol. 30, No. 3, 1998

126. Martin K Angele and Eugen Faist, ()2002, Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection, *Critical Care*, 6:298-305

127. Martin Angele, Irshad Chaudry()2005, Surgical trauma and Immunosuppression pathophysiology and potential immunomodulatory approaches, *Langenbecks Arch Sugery* 390:333-341
128. Roland Prondzinsky, Axel Knüpfer, Harald Loppnow ()2005, Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg*;129:760-766
129. R. J. Baigrie, P. M. Lamont, D. Kwiatkowski, ()1992, Systemic cytokine response after major surgery , *British Jurnal of Surgery*, Volume 79, Issue 8 p.757-760
130. Moto Kashiwabara, Masao Miyashita, Tsutomu Nomura, Hiroshi Makino ()2007, Surgical Trauma-Induced Adrenal Insufficiency is Associated with Postoperative Inflammatory Responses. *J Nippon Med Sch.* ;74 (4):274-83
131. Decker D, Lindemann C, Low A, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker A, ()1997, Changes in the cytokine concentration (IL-6, IL-8, IL-1ra) and their cellular expression of membrane molecules (CD25, CD30, HLA-DR) after surgical trauma, *Zentralbl Chir*122: 157-63; discussion 163-4.
132. M. Maruszynsk, Z. Pojda, ()1995, Interleukin 6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma, , Volume 9, Number 8 ,*Surgical Endoscopy*, pp.865-938
133. Akira Kudoh, Hiroshi Katagai, Tomoko Takazawa, ()Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients, 2001, *Cytokine*, Volume 13, Issue 2, Pages 104-108
134. Schinkel Christian MD; Licht Katharina MD; Zedler Siegfried PhD; 2001, Interferon-[gamma] Modifies Cytokine Release In Vitro by Monocytes from Surgical Patients, *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.* 50(2):321-327
135. Jesse de Metz, Johannes Romijn, Eric Endert, 2004, IFN- γ increases Monocyte HLA-DR expression without effects on glucose & fat metabolism in postoperative patients, *J Appl Physiol* 96 :597-603
136. Jorg-Matthias Brand, Peter Schmucker, Tobias Breidhardt, 2001, Upregulation of IFN- γ and Soluble Interleukin-2 Receptor Release and Altered Serum Cortisol and Prolactin Concentration during General Anesthesia, *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 21(10): 793-796.
137. Menger Michael, Vollmar Brigitte 2004, Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression?, *Langenbeck's Archives of Surgery*, Volume 389, Number 6, pp. 475-484(10)
138. Takashi Kawasaki, Masanon Ogata et all(), 2001, Surgical Stress induces Endotoxin hyporesponsivness and early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery, *Anesth Analg*;92:1322-6
139. Ostberg JR, Taylor SI, Baumann H et al, 2000, Regulatory effects of fever-range whole-body hypertermia on the LPS-induced acute inflammatory response, *J Leukoc Biol*, 68:815-820