



Медицински факултет – Скопје  
Катедра по хирургија

Елаборат за научно-истражувачки проект:

„ДИНАМИКА НА СЕРУМСКИТЕ НИВОА НА ЦИТОКИНИТЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ФРАКТУРА НА КОЛКОТ“

Главен истражувач:

Проф. д-р Игор Кафтанциев

ЈЗУ УК за трауматологија, Катедра по хирургија, Медицински факултет – Скопје.

Истражувачи:

Ас.д-р Марко Спасов, д-р сци, Катедра по хирургија, Медицински факултет – Скопје;

Проф.д-р Ицко Ѓорѓоски, Природно-математички факултет – Скопје.

Соработници:

Проф.д-р Соња Топузовска, Институт за биохемија, Медицински факултет – Скопје;

Проф.д-р Бети З. Ивановска, Институт за биостатистика, Медицински факултет – Скопје;

Проф.д-р Катерина Т. Трајковска, Институт за биохемија, Медицински факултет – Скопје;

Ас.м-р Борис Алексовски, Природно-математички факултет – Скопје;

Д-р мед. Стефан Крстевски, специјализант, Катедра по хирургија – Скопје;

Ас. Марија Богдановска Ангеловски, Природно-математички факултет – Скопје;

В.м.с. Оливера Ристевска, ЈЗУ УК за трауматологија – Скопје.

Скопје,

Септември, 2021 г.

## Апстракт

*Вовед* Фрактурите на колкот се најчеста повреда на скелетот која се лекува оперативно. Оваа повреда е најзастапена меѓу индивидуите постари од 65 години, кои најчесто страдаат и од други коморбидитети. Уште една карактеристика на оваа повреда претставува стабилен раст на инциденцата во тек на последните неколку децении; овој тренд е глобален, и е поштеден од влјание на нивото на економски раст, културолошки и религиозни карактеристики на општествата. Досега, значаен број истражувања укажаа на лошиот исход по оваа повреда, вклучително и скратување на животниот век. Целта на ова проспективно истражување е да се анализира инфламаторниот одговор на повредата и операцијата кај пациенти постари од 65 години со оперативно лекувана фрактура на колкот и неговата поврзаност со функционалниот исход и смртноста една година по повредата и операцијата.

*Материјал и методи* Презентираното истражување е проспективна нерандомизирана студија која е фокусирана на пациентите со фрактура на колкот од типот 31А и 31В според АО класификацијата и се примени на Клиниката за оперативен третман на повредата, а се постари од 65 години. Кај оние пациенти кои ги задоволуваат инклузионите и ексклузионите критериуми и се согласиле да учествуваат во истражувањето, беа регистрирани демографските карактеристики и карактеристиките на повредата, здравствената состојба според скалата на Американското анестезиолошко здружение, фармаколошката терапија која ја примаат и беше одредуван Кацовиот индекс за одредување на нивото на извршување на секојдневните активности. При венепункцијата при која се зема примерок крв за рутинската биохемиска анализа за потребите на лекувањето на пациентот, се зема еден дополнителен вакутајнер крв кој се користи за анализите и истиот иницијално се обработува и се складира во комора според принципите на лабораториска работа. Овој примерок ќе биде земен во тек на првите десет часа по настанувањето на повредата. Вториот примерок се зема во периодот од 48 до 60 часа постоперативно. Третиот примерок се зема седмиот постоперативен ден. Четвртиот примерок се зема триесеттиот постоперативен ден. Вака собраните примероци се складираат. Периодот на следење изнесува 12 месеци. На контролниот преглед кој ќе се спроведе во оваа временска точка, се собираат/одредуваат дефинитивните податоци/параметри за истражувањето и истите ќе бидат регистрирани во чек-листа од старана на истражувачот: преживување, мобилност, болка, квалитет на живот според Краткиот формулар SF-12. Лабораториски, се анализираат следните параметри: Хуман IL-1 $\beta$ , Хуман IL-6, Хуман IL-10, Хуман TNF- $\alpha$  и Хуман TGF- $\beta$ .

*Резултати* Во истражувањето беа вклучени вкупно 40 испитаници, од кои 60% беа од женски пол. Просечната возраст изнесуваше 78 години. Најголем дел од нив (37.5%) имаа минимално ограничување во извршувањето на секојдневните активности оценето според Кацовиот индекс, а според АСА скорот доминираа испитаниците кои припаѓаа во втората група. На последниот преглед (12 месеци по повредата), живи беа 32 испитаници, а останатите 8 починаа во периодот 4-9 месеци по повредата. На завршниот преглед, најголем дел од испитаниците болката ја оценија со 4, просечната вредност на квалитетот на живот беше 56 поени а просечната вредност на самооцената за мобилноста изнесуваше 84%. Починатите пациенти имаа сигнификантно повисоки серумски вредности за CRP, IL-6, IL-10, и TNF- $\alpha$  споредено со живите пациенти во сите временски точки, и за IL-1beta во временските точки пред и непосредно по операцијата. Согласно резултатите од Мултиваријантната регресиона анализа, за детерминирање на влијанието на анализираните маркери на SF-12, како независни сигнификантни маркери кои го афектираат квалитетот на живот се потврдија: CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-6 ( $p = 0.009$ ), и TNF- $\alpha$  ( $p = 0.017$ ). Резултатите од Мултиваријантната регресиона анализа, за одредување на независните предиктивни маркери за мобилноста, покажаа дека IL-6 и TNF- $\alpha$  се сигнификантно асоцирани со мобилноста ( $p = 0.013$ ,  $p = 0.043$ , соодветно).

*Заклучок* Резултатите од прикажаното истражување демонстрираа асоцираност меѓу анализираните лабораториски параметри и квалитетот на живот, мобилноста и преживувањето по оперативно лекувана фрактура на колкот кај геријатриската популација. Имајќи ги предвид овие сознанија, може да се дизајнираат програми за рехабилитација и профилактички мерки кои ќе го подобрат квалитетот на живот и преживувањето кај овие пациенти.

*Клучни зборови:* колк, геријатрија, операција, интерлеукини, преживување

## Abstract

*Introduction* Hip fractures represent the most common injury to the skeletal system that is operatively treated. This injury is most prevalent in those older than 65 years of age; these usually suffer other, often numerous comorbidities. During the past decades, consistent increase of the incidence of these injuries has been noted; this trend is noted globally, and it has also been demonstrated that there is no relation with economic development, cultures and religions of the societies. Till now, numerous studies have demonstrated the unfavorable outcome following this injury, including shortening of the life expectancy. The aim of the present study is to analyze the inflammatory response following injury and surgery in the patients older than 65 years of age in which fracture has been treated operatively and its relation to the functional outcome following injury and surgery

*Materials and Methods* This is a prospective, nonrandomized study that is focused on the patients that sustained hip fracture type 31A and 31B according to well established AO classification of fractures and that were admitted to the Hospital for operative treatment and are older than 65 years of age. Those patients that fulfilled the inclusion and exclusion criteria and agreed to take part in the study, several parameters have been registered: demographics, type of injury, general health status according with the scale of the American Society of Anesthesiologists, pharmacological therapy and Katz Index of activities of daily living was also calculated. During the venepuncture by which the blood samples for routine blood analysis were taken, one additional sample that was used for the aims of the study was taken and it was processed in accordance with the principles of laboratory work and in was stored in refrigerator. This sample was taken within the first 10 hours following injury. The second sample was taken in a period 48-60 hours following surgery. The third sample was taken seventh postoperative day. The fourth sample was taken 30<sup>th</sup> postoperative day. All the samples were collected in a refrigerator. The follow up period was 12 months. At the final follow up which is 12 months post injury, additional parameters were collected-registered in a Case report form: survival, mobility, pain, quality of life on a short form-12. Analyzed laboratory parameters included Human IL-1 $\beta$ , Human IL-6, Human IL-10, Human TNF- $\alpha$  and Human TGF- $\beta$ .

*Results* The study included total of 40 examinees, 60% of which were female. The median age was 78 years. Most of the patients (37.5) had minimal limitation in the Activities of daily living as calculated by the Katz Index; according to ASA score, the examinees belonging to the class II were predominant. At the final follow up (12 months post injury), 32 examinees were alive, while 8 examinees had died in a period 4-9 months post injury. At the final follow up, most of the examinees have evaluated their pain with 4 grades, median value of the quality of life was 56 points and median value of the self-evaluation of the mobility was 84%. Those who had died, had significantly higher values of the serum levels of CRP, IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$ , compared to those who were alive for all four samplings. The same was true for IL-1beta for the first and second sampling. According to the results of the Multivariate regression analysis, for determining the effect of the analyzed parameters of SF-12, independent significant markers that affected quality of life were CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-6 ( $p = 0.009$ ), and TNF- $\alpha$  ( $p = 0.017$ ). The results of the Multivariate regression analysis for determining the independent predictive markers that affected the quality of life were demonstrated to be CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-6 ( $p = 0.009$ ), and TNF- $\alpha$  ( $p = 0.017$ ). The results of the Multivariate regression analysis for determining the independent predictive markers that affected the mobility, demonstrated that IL-6 and TNF- $\alpha$  were significantly associated with mobility ( $p = 0.013$ ,  $p = 0.043$ , respectively).

*Conclusion* The results of the presented study demonstrated association between analyzed laboratory parameters and quality of life, mobility and survival following operative treatment of the hip fracture in a geriatric patient. Based on the presented results, there is possibility for designing special rehabilitation programs as well as prophylactic measures in order to improve the quality of life and survival of the geriatric patients that sustained hip fracture.

*Keywords:* hip, geriatrics, surgery, interleukin, survival

## Вовед

Фрактурите на колкот ја претставуваат најчестата повреда во оперативната трауматологија. Инциденцата на оваа повреда нагло расте кај популацијата постара од 65 години. Современите здравствени системи се соочуваат со неколку илјади пациенти со оваа повреда секоја година; според објавените податоци, таа се движи од 20 на 100.000 жители во Африка до 574 на 100.000 жители во напредните општествени системи како Данска. Глобално, во 2000 година биле регистрирани околу 1.6 милиони фрактури на колкот. (1) Се смета дека во 2040 година инциденцата на фрактури на колкот ќе се удвои во споредба со втората деценија од дваесетиот век. (2, 3) Со други зборови, бројката на фрактури на колкот до 2050 година би изнесувала 4.5 милиони на глобално ниво. (4) Очекуваното зголемување на инциденцата на фрактурите на колкот ќе има одраз на современите здравствени системи, особени имајќи предвид дека популацијата постара од 65 години вообичаено страда од повеќе коморбидитети како деменција и делириум, кои бездруго ја поенцираат зависноста на овие индивидуи и ја зголемуваат стапката на морбидитет. (5-10)

Досега, повеќе истражувања укажаа на лошиот функционален исход по фрактура на колкот кај индивидуи постари од 65 години; ова пред сè се должи на намалената мобилност, потенцирањето на зависноста од други лица за извршување на секојдневните потреби и генерално, намалување на квалитетот на живот. (11-15) Заедно со промената во функционалноста, логично, се менуваат и околностите во домувањето на овие индивидуи. Според едно истражување, 9% од индивидуите со фрактура на колк кои не страдаат од деменција и дури 69% од оние кои страдаат од деменција не се способни самостојно да живеат по оваа повреда. (16) Според податоци од Данска за 2012 година, само 49% од оние со повреда на колкот продолжиле да живеат во нивната вообичаено животна окружување, 37% заминале во дом за стари лица, 10% во санаториум, а дури 4% умреле при престојот во болница. (2) Засега, не се објавени податоци за долгорочниот статус во однос на условите на живеење.

Фрактурата на колкот кај возрасни индивидуи е поврзана и со скратување на животниот век. Според податоците кои произлегоа од неодамна објавената мета-анализа, стапката на ризик од смрт изнесува 5.75 за жени и 7.95 за мажи во тек на првите 3 месеци по фрактура на колкот. (17) Сè уште се ретки студиите кои го истражуваат долгорочниот ефект на смртноста по оваа повреда.

Во тек на последните децении, беа развиени различни инструменти со чија помош може да се претпостави исходот по геријатриска фрактура на колкот. За таа цел најчесто се употребуваат Нотингемската скала за фрактури на колкот (18, 19), ПОСУМ скорот (20, 21), Алмело скорот за фрактури на колкот (22), но, ниту еден од овие системи не покажал добра дискриминација (23). Бројни истражувања покажуваат дека фрактурите на колкот, особено интертрохантерните, продолжуваат да бидат значаен извор на морталитет и морбидитет. Се смета дека високата стапка на морталитет и морбидитет се должи на комбинација од фактори, пред сè, траумата, хируршката интервенција како дополнителна траума, веќе присутните коморбидитети и намалената физиолошка резерва. (24) Исто така, кај овој тип повреди утврдени се стапките на морталитет во различни временски точки: во тек на хоспитализацијата – 3% (25), два месеци постоперативно – 6%, (26), шест месеци постоперативно – 16% (27) и една година постоперативно – 29% (28). Утврдени се различни

состојби, за кои се смета дека претставуваат ризик фактор за смртност по фрактура на колкот; меѓу нив најчесто се вбројуваат: полот, местото на живеење, претходен миокарден инфаркт, хронична опструктивна белодробна болест и тајминг на хируршката интервенција. (29-32)

*Идентификувањето на оние пациенти кај кои постои ризик од развој на компликации и смрт по геријатриска фрактура на колкот е клучен чекор во лекувањето.*

Кај пациентите кои доживеале мултипла траума, развојот на мултиорганско затајување (multiple organ failure – англ.) и синдромот на акутен респираторен дистрес (acute respiratory distress syndrome – англ.) се должи на дисбаланс во системскиот инфламаторен одговор. (33-35) Поради тоа, веќе подолго време, одредени цитокини чии серумски концентрации лесно може да бидат измерени, се предлагаат како потенцијални маркери за идентификување на пациентите со висок ризик за развој на компликации. (36-39)

Неколку неодамнешни истражувања ја нагласија улогата на таканаречената хронична инфламација во процесот на стареење и болестите кои се поврзани со стареењето. Но, сè уште немаме многу сознанија за цитокинскиот одговор кај возрасните пациенти со фрактура на колкот и неговата улога во појавата на компликации и смрт по оваа повреда.

Целта на ова проспективно истражување е да се анализира инфламаторниот одговор на повредата и операцијата кај пациенти постари од 65 години со оперативна лекувана фрактура на колкот и неговата поврзаност со функционалниот исход и смртноста една година по повредата и операцијата.

### Мотив и цели

Имајќи ги предвид овие сознанија кои неспорно укажуваат на значењето на оваа повреда и последиците кои таа ги носи, бевме мотивирани да ги испитуваме биохемиските промени кои ја следат оваа повреда и особено нивната динамика во тек на првиот месец по повредата. Имено, бројни студии кои се фокусирани на младата популација која доживеала траума го потврдија ефектот на промените во серумските нивоа на цитокините на постоперативниот тек и на преживувањето. Меѓутоа, повеќето од овие истражувања се фокусирани на пациенти кои доживеале трансфер на значајна количина енергија односно се здобиле со мултипли повреди. Покрај тоа, разликите во неврохуморалниот одговор кај млади и кај возрасни индивидуи не може да се занемарат.

Врз основа на овие сознанија, ја дизајнираме оваа студија во која ќе се анализираат промените во серумските нивоа на проинфламаторните и антиинфламаторните медијатори, корелацијата на овие промени со периодот на операцијата и ефектот на овие промени на постоперативниот морталитет во текот на првите 6 месеци по повредата. Исто така, ќе биде анализирана и промената на нивоата на цитокините во корелација со типот на фрактурата, како одраз на трансферот на енергија која ја доживеал организмот.

### Материјал и методи

Оваа проспективна нерандомизирана студија ќе се спроведува на ЈЗУ УК за трауматологија, ортопедски болести, аестезија, реанимација со интензивно лекување и

ургентен центар во Скопје, а лабораториските анализи ќе бидат изведувани на биохемиската лабораторија при Природно-математичкиот факултет во Скопје.

Студијата ќе се спроведува на пациенти кои се здобиле со фрактура на колкот од типот 31А и 31В според АО класификацијата и се примени на Клиниката за оперативен третман на повредата а се постари од 65 години.

Ексклузионите критериуми се следните:

- присуство на конкомитантна повреда;
- повреда здобиена при трансфер на значајна енергија;
- пациенти кои страдаат од хронички инфламаторни состојби;
- пациенти кои континуирано примаат антиинфламаторни лекови;
- пациенти кои кои при приемот имаат оценка поголема од 3 според бодовниот систем на Американското здружение за анестезиологија (ASA скор).

Спроведувањето на ова истражување беше одобрено од Етичката комисија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Непосредно по приемот во болница, пациентите кои ги задоволуваат инклузионите односно ексклузионите критериуми, беа посетени од страна на истражувачот. Во таа прилика, беа информирани за студијата која се спроведува во болницата, им објаснето дека тие се кандидати за учество во истражувањето и им беше објаснета природата и целта на истражувањето. Исто така, им беше објаснето дека евентуалното учество во студијата е доброволно и дека на никаков начин нема да влијае на нивното лекување, дека нема да бидат изложени на дополнителни интервенции и дека може во било кој момент да го напуштат истражувањето, но и дека може да бидат исклучени од страна на главниот истражувач. Покрај тоа, им беше објаснет начинот како ќе се постапува со податоците во врска со нивното здравје, како ќе бидат складирани и како ќе се користат. Им беше доставен Формуларот за информирање во кој се опишани аспектите од учеството на студијата кои се однесуваат на учесниците и од нив се бараше да го прочитаат или да им биде прочитан и ќе им биде дадена можност да разговараат со членови од семејството или со други блиски. На крај, со поставување прашања, истражувачот проверуваше дека потенцијалниот учесник ја разбрал природата на истражувањето и очекувањата од него како учесник. Доколку пациентот се сложува да учествува во студијата, од него беше побарано да ја потпише Информираната согласност.

За учесниците во студијата иницијално беа регистрирани следните параметри;

- полот;
- возраста;
- механизмот на повреда;
- типот на фрактура според АО класификацијата;
- присутните коморбидитети;
- фармаколошката терапија која ја примаат;

- Katz-ов индекс за одредување на нивото на извршување на секојдневните активности пред повредата. (40) Овој инструмент го оценува нивото на извршување на базичните секојдневни активности. Содржи прашања од 6 области: бањање, облекување, тоалета, трансфер, континентност и хранење. Максималниот скор изнесува 6 поени, а минималниот – 0 поени.

### *Тек на истражувањето*

При венепункцијата при која се зема примерок крв за рутинската биохемиска анализа за потребите на лекувањето на пациентот, се зема еден дополнителен вакутајнер крв кој се користи за анализите и истиот иницијално се обработува и се складира во комора според принципите на лабораториска работа. Овој примерок ќе биде земен во тек на првите десет часа по настанувањето на повредата.

Вториот примерок се зема во периодот од 48 до 60 часа постоперативно.

Третиот примерок се зема седмиот постоперативен ден.

Четвртиот примерок се зематриесеттиот постоперативен ден.

Сите примероци се обработуваат и складираат на идентичен начин како првиот, со стриктно почитување на принципите на лабораториска работа. Примероците крв кои се земаат во истите временски интервали а чии резултати се користат во лекувањето на пациентите, исто така секористат како податоци за анализа во истражувањето. Овие анализи ги вклучуваат базични биохемиски маркери (серумски нивоа на гликоза, триглицериди, холестерол, тотални протеини, ензимска активност на ALT, AST, CK, LDH, YGT). Исто така ќе ги регистрираме и хематолошките параметри од дифернцијалната крвна слика и вредностите на C-реактивниот протеин.

Периодот на следење изнесува 12 месеци. На контролниот преглед кој ќе се спроведе во оваа временска точка, се собираат/одредуваат дефинитивните податоци/параметри за истражувањето и истите ќе бидат регистрирани во чек-листа од старана на истражувачот:

- Мобилност – автоевалуација на мобилноста изразена во проценти, а во споредба со онаа пред настанување на повредата. Од пациентот се бара да одговори на прашањето: „Колку проценти е вашата подвижност односно пешачење во споредба со онаа пред повредата и операцијата?“;
- Болка – од испитаникот се бара на скала од 0 до 10 да го оцени нивото на болка поврзано со повредата – 0 означува дека нема болка, а 10 – максимална болка;
- КФ-12 – краток формулар за квалитет на живот-12 (Short Form-12, SF-12 англ.). Овој формулар се состои од 12 прашања од 8 различни домени. Максималниот збир поени изнесува 100 и означува максимален квалитет на живот; нула означува најлош можен квалитет на живот.

Периодот на следење изнесува 12 месеци. По целосното собирање на примероците, ќе се изврши лабораториската анализа на серумските нивоа на цитокините од четирите земени примероци за секој учесник поединечно. Притоа, ќе бидат анализирани следните цитокини:

- Хуман IL-1 $\beta$ ;
- Хуман IL-6;
- Хуман IL-10;

- Хуман TNF- $\alpha$ ;
- Хуман TGF- $\beta$ .

Овие анализи се спроведени со помош на ELISA методата. Добиените податоци се внесени, зачувани и статистички анализирани со помош на статистички софтвер IBM SPSS Statistics 21. Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Shapiro-Wilks W тест беше користен за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Статистичките карактеристики на категоријските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, додека квантитативни варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

Корелацијата меѓу варијаблите беше анализирана со Spearman-ов коефициент на ранк корелација и Pearson-ов коефициент на линеарна корелација.

Friedman ANOVA и ANOVA Repeated measures беа употребени за да се споредат вредностите на анализираните параметри во 4-те мерења, како и да се споредат вредностите меѓу живите и егзистирани пациенти во 4-те мерења.

Линеарна Мултиваријантна регресиона анализа беше користена за да се одредат независните сигнификантни предиктори за квалитет на живот и мобилноста.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на  $p < 0.05$ .



## Резултати

### Општи карактеристики на групата

Во презентираното истражување беа вклучени вкупно 40 испитаници. Во групата доминираа испитаниците од женски пол (24 испитаници – 60%). Просечната возраст на испитаниците изнесуваше 78 години, а се движеше во обемот од 71 година до 88 години.

Здравствената состојба на испитаниците пред повредата беше евалуирана со помош на повеќе параметри. Според Кацовиот индекс за нивото на извршување на секојдневните активности, најголем број испитаници имале минимално ограничување (оцена 5; 15 испитаници – 37.5%). По нив, следуваа тринаесет испитаници кои имаа умерено ограничување во извршувањето на секојдневните активности (32.5%), десет испитаници кои немаа никакво ограничување (25%) и двајца испитаници кои имаа значајно ограничување (5%).

Според бодовниот систем на Американското здружение за анестезиологија (ASA скор), доминира испитаниците со кои припаѓаа во втората група – умерена системска болест без значајни функционални ограничувања (18 испитаници – 45%), 16 испитаници припаѓаа во третата група – сериозна системска болест со функционални реперкусии (40%). Шест пациенти (15%) припаѓаа во првата група.

За предоперативна класификација на карактерот на фрактурите ја употребивме АО класификацијата. Според овој класификационен систем, кај 24 пациенти (60%) беше верифицирана фрактура од типот 31А – фрактура на трохантерниот дел, додека кај останатите 16 пациенти, стануваше збор за фрактура на вратот на бутната коска.

До крајот на истражувањето, 32 испитаници од вкупно 40 кои беа вклучени во истражувањето беа живи, и за нив беа одредени неколку параметри за оценување на функционалноста. Останатите 8 испитаници (20%) починаа во периодот 4-9 месеци по повредата.

На завршниот преглед, од испитаниците се бараше на оска од 0 до 10 да го означат нивото на болка кое го чувствуваат. Според нивните одговори, најголем дел болката ја оцениле со 4 (12 испитаници – 38%), а по нив следуваа оние кои болката ја оцениле со 2 и 3 (по 9 испитаници – 28%). По еден испитаник (3%) болката ја оцениле со оцена 1 и 5.

Просечната вредност на оцената за болка во испитуваната група изнесуваше 3,1.

Покрај болката, на завршниот преглед од испитаниците се бараше и да го оценат својот квалитет на живот. За таа цел, беше употребен краткиот формулар за оцена на квалитетот на живот – SF12. Според добирните резултати, пресечната вредност на квалитетот на живот беше 56 поени. Максималниот збир поени во обој бодовен систем изнесува 100, и истиот означува одличен квалитет на живот.

За одредување на мобилноста по повреда, исто така беше употребен субјективен инструмент. Имено, од испитаниците се бараше во процент да ја дефинираат својата актуелна мобилност, а во споредба со обаа пред настанување на повредата. Просечната вредност од оваа оцена за целата група испитаници изнесуваше 84.

Горенаведените резултати се прегледно табеларно прикажани во Табела 1.

Табела 1. Приказ на опитните карактеристики на испитувана група.

варијабла	
пол n (%)	
машки	16 (40)
женски	24 (60)
возраст (mean $\pm$ SD) (min – max)	(78.45 $\pm$ 5.6) (71 – 88)
Katz ADI n(%)	
3	2 (5)
4	13 (32.5)
5	15 (37.5)
6	10 (25)
ASA бодовен системn (%)	
1	6 (15)
2	18 (45)
3	16 (40)
Тип фрактура n (%)	
31 А	16 (40)
31 В	24 (60)
болка n (%)	
1	1 (3)
2	9 (28)
3	9 (28)
4	12 (38)
5	1 (3)
болка (mean $\pm$ SD)	3.12 $\pm$ 0.9
SF-12 (mean $\pm$ SD)	56.47 $\pm$ 15.7
мобилностmean $\pm$ SD	84.69 $\pm$ 12.7
исход n (%)	
живи	32 (80)
мртви	8 (20)

#### Резултати на добиените серумски вредности на испитуваните цитокини

Во презентираното истажување беа анализирани следните цитокини: CRP, IL-1beta, IL-6, IL-10 и TNF-alfa во четири временски точки. Првиот примерок кој беше означуван со А е серумска вредност на испитуваните цитокини во тек на првите 10 часа по настанувањето на повредата. Вториот примерок беше означуван со В и истиот ги претставува серумските вредности на анализираниите цитокини во периодот 48-60 часа по повредата. Третиот примерок е означен со С се однесува на серумските нивоа на цитокините седмиот постоперативен ден, а последниот примерок беше земен триесеттиот постоперативен ден. Добиените резултати се прегледно прикажани во Табела 2. Согласно добиените резултати,

статистичка сигнификантна разлика беше добиена во 4-те временски точки за CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-1beta ( $p = 0.004$ ), IL-6 ( $p < 0.0001$ ), IL-10 ( $p < 0.0001$ ), и за TNF-alfa ( $p < 0.0001$ ).

Табела 2. Прегледен приказ на медијалните вредности на серумските нивоа на цитокините, анализирани во четирите дефинирани временски точки. Вредностите се изразени во mg/dl за C реактивниот протеин, а во pg/dl за останатите цитокини.

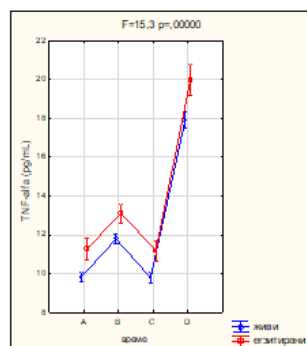
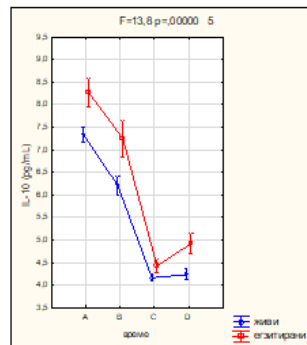
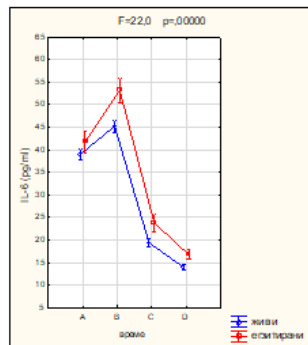
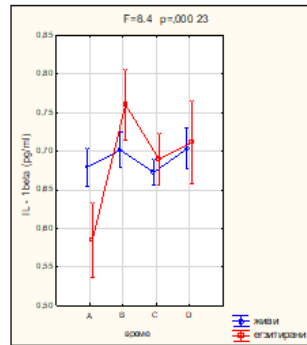
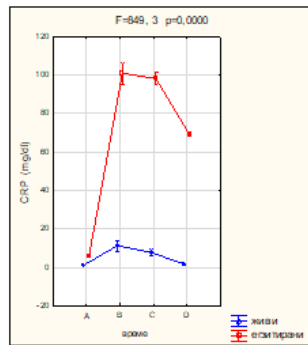
	период на следење				p-level
	A	B	C	D	
CRP mg/dL median (IQR)	1.2(0.9 – 2.3)	10(5.6 – 26)	7.9(5.6 – 16)	1.6(1.1 – 3.2)	<sup>a</sup> $p < 0.0001$
IL - 1 $\beta$ pg/mL mean $\pm$ SD	0.66 $\pm$ 0.077	0.71 $\pm$ 0.068	0.68 $\pm$ 0.05	0.71 $\pm$ 0.074	<sup>b</sup> $p = 0.004$
IL - 6 pg/mL mean $\pm$ SD	39.53 $\pm$ 3.5	46.84 $\pm$ 4.9	20.30 $\pm$ 3.2	14.55 $\pm$ 1.7	<sup>b</sup> $p < 0.0001$
IL - 10 pg/mL mean $\pm$ SD	7.52 $\pm$ 0.6	6.42 $\pm$ 0.71	4.22 $\pm$ 0.2	4.38 $\pm$ 0.4	<sup>b</sup> $p < 0.0001$
TNF-alfapg/mL mean $\pm$ SD	10.13 $\pm$ 0.9	12.05 $\pm$ 0.9	10.08 $\pm$ 0.9	18.33 $\pm$ 1.4	<sup>b</sup> $p < 0.0001$

<sup>a</sup>p(Friedman ANOVA) <sup>b</sup>p(Repeated measures ANOVA)

Табела 3. Приказ на медијалните вредности на анализираниите цитокини кај живите, наспроти починатите пациенти.

	период на следење			
	A	B	C	D
CRP mg/dL				
живи median (IQR)	1.05(0.752-1.75)	7.4(5.05-17.5)	6.1(4.1-12.05)	1.5(1.1-2.35)
мртви median (IQR)	5.7(5.7-5.7)	100.5(99.5-102)	98(98-98)	68.3(67.7-69.95)
IL - 1 $\beta$ pg/mL				
живи mean $\pm$ SD	0.68 $\pm$ 0.075	0.7 $\pm$ 0.071	0.67 $\pm$ 0.05	0.7 $\pm$ 0.08
мртви mean $\pm$ SD	0.58 $\pm$ 0.0075	0.76 $\pm$ 0.00	0.69 $\pm$ 0.00	0.71 $\pm$ 0.014
IL - 6 pg/mL				
живи mean $\pm$ SD	38.95 $\pm$ 3.7	45.26 $\pm$ 4.15	19.42 $\pm$ 2.93	13.99 $\pm$ 1.5
мртви mean $\pm$ SD	41.84 $\pm$ 0.11	53.17 $\pm$ 0.09	23.82 $\pm$ 0.19	16.79 $\pm$ 0.18
IL - 10 pg/mL				
живи mean $\pm$ SD	7.33 $\pm$ 0.5	6.21 $\pm$ 0.63	4.16 $\pm$ 0.23	4.24 $\pm$ 0.35
мртви mean $\pm$ SD	8.27 $\pm$ 0.012	7.25 $\pm$ 0.011	4.43 $\pm$ 0.014	4.92 $\pm$ 0.014
TNF-alfapg/mL				
живи mean $\pm$ SD	9.84 $\pm$ 0.82	11.79 $\pm$ 0.75	9.81 $\pm$ 0.83	17.92 $\pm$ 1.25
мртви mean $\pm$ SD	11.27 $\pm$ 0.022	13.11 $\pm$ 0.005	11.18 $\pm$ 0.02	19.98 $\pm$ 0.007

Табелата 3 ги презентира серумските концентрации на CRP, IL-1beta, IL-6, IL-10 и TNF-alfa кај живите и починати пациенти во сите временски точки. Во анализираниот период, живите и починати пациенти имаат сигнификантно различна динамика на серумско ниво на CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-1beta ( $p = 0.0023$ ), IL-6 ( $p < 0.0001$ ), IL-10 ( $p = 0.000005$ ), и TNF-alfa ( $p < 0.0001$ ). Починатите пациенти имаат сигнификантно повисоки серумски вредности за CRP, IL-6, IL-10, и TNF-alfa споредено со живите пациенти во сите временски точки, и за IL-1beta во временските точки А и В.



Согласно резултатите од Мултиваријантната регресиона анализа, за детерминирање на влијанието на анализираниите маркери на SF-12, како независни сигнификантни маркери кои го афектираат квалитетот на живот се потврдија: CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-6 ( $p = 0.009$ ), и TNF-alfa ( $p = 0.017$ ). Овие резултати се прикажани во Табела 4.

Табела 4. Резултати од Мултиваријантната регресиона анализа за Краткиот формулар за квалитет на животот SF-12.

	B	Std.Error	Beta	t	sig	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
CRP	-14.996	3.196	-0.651	-4.692	0.000***	-21.566	-8.426
IL – 1	-9.194	6.436	-0.044	-1.429	0.165	-22.422	4.035
IL – 6	4.907	1.727	1.166	2.842	0.009**	1.357	8.456
IL – 10	-4.133	2.035	-0.131	-2.031	0.053	-8.317	0.050
TNF – alfa	-26.157	10.270	-1.362	-2.547	0.017*	-47.267	-5.048

dependent variable: SF-12  $r^2 = 0.994$

\*\*\* $p < 0.0001$  \*\* $p < 0.01$  \* $p < 0.05$

Резултатите од Мултиваријантната регресиона анализа, за одредување на независните предиктивни маркери за мобилноста, покажаа дека IL-6 и TNF-alfa се сигнификантно асоцирани со мобилноста ( $p = 0.013$ ,  $p = 0.043$ , соодветно).

Табела 5. Резултати од мултиваријантната регресиона анализа за за мобилноста

	B	Std.Error	Beta	t	sig	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
CRP	-10.309	9.642	-0.554	-1.069	0.295	-30.128	9.509
IL – 1	7.551	19.413	0.045	0.389	0.70	-32.353	47.456
IL – 6	13.920	5.209	4.092	2.672	0.013*	3.213	24.626
IL – 10	-2.239	6.139	-0.088	-0.365	0.718	-14.858	10.381
TNF – alfa	-65.776	30.978	-4.238	-2.123	0.043*	-129.453	-2.099

dependent variable: мобилност  $r^2 = 0.916$

\* $p < 0.05$

## Дискусија

Фрактурите на колкот кај геријатриската популација претставуваат сериозна повреда која е здружена со остеопорозата и резултира со значаен посттрауматски морталитет и морбидитет во тек на првата година по повредата. (41) Досега, неколку истражувања ја демонстрираа асоцираноста на остеопорозата и фрактурите на колкот со зголемувањето на серумските нивоа на цитокините. (42, 43) Интересно е дека постојат истражувања кои укажале на асоцираност на настанувањето на фрактура на колкот и серумските нивоа на леукоцитите и на интерлеукинон 6. (44)

Во ова истражување беа анализирани вкупно 32 пациенти со фрактура на колкот од типот 31А и 31В според АО класификациониот систем. Сите пациенти беа на возраст над 65 години немаа понизок скор на Американското здружение за анестезиологија од 3. Анализата на серумските нивоа на дефинираните цитокини во четирите временски точки кои го опфаќаат периодот од првите триесет постоперативни денови покажа зголемување на серумските нивоа на цитокините непосредно по повредата, по што следува пад на истите, со значајни разлики во вредностите во дефинираните временски точки.

Од наш особен интерес беше истражувањето на корелацијата на морталитетот во тек на првата година по повредата и неговата евентуална поврзаност со серумските нивоа на цитокините во тек на првиот месец по повредата. Општо, морталитетот во ова истражување изнесувае 20%. Анализата на резултатите покажа дека кај починатите пациенти биле регистрирани значајно повисоки скокови во серумските вредности на за сите испитувани цитокини (IL-1beta, IL-6, IL-10 и TNF-alfa), како и за C – реактивниот протеин.

За да утврдиме дали некој од анализираниите серумски маркери има влијание на квалитетот на живот, беше употребена Мултиваријантаната регресиона анализа. Според добиените резултати, се утврди дека CRP ( $p < 0.0001$ ), IL-6 ( $p = 0.009$ ), и TNF-alfa ( $p = 0.017$ ) претставуваат маркери кои независно, сигнификантно го афектираат квалитетот на живот. За останатите испитувани фектори, не беше демоонстрирано статистички сигнификантно влијание на квалитетот на живот.

Во врска со самооцената на мобилноста, исто така беше направена Мултиваријантна регресиона анализа. И во овој случај, се покажа дека серумските нивоа на цитокините, конкретно дека IL-6 и TNF-alfa се сигнификантно асоцирани со мобилноста ( $p = 0.013$ ,  $p = 0.043$ , соодветно).

Иако идејата дека постои поврзаност меѓу серумските нивоа на цитокините по повреда и исходот по повреда генерално не е нова, корелацијата меѓу серумските нивоа на цитокините и морталитетот, квалитетот на живот и мобилноста кај геријатриската група пациенти не биле детално испитувани. Познати се резултатите на Белосески и неговите соработници од Израел, кои ја анализирале корелацијата меѓу кинетиката на про и антиинфламаторните цитокини и C- реактивниот протеин на постоперативните компликации и когнитивниот статус на возрасни пациенти со фрактура на колкот. (45) Анализирајќи 41 испитаник, тие утврдиле дека постои драстично зголемување на

серумските нивоа на цитокините и на С-реактивниот протеин по фрактура на колкот. Имено, нивните резултати демонстрирале високи кинетички криви за С реактивниот протеин кај пациентите кои страдале од инфекции, делириум и кардиоваскуларни компликации. Вредностите на ПЛ-6 биле скоро сигнификантни. За пациенти кои имале промени во менталниот статус, биле забележани повисоки кинетички криви за С реактивниот протеин и за ПЛ-6 во споредба со оние пациенти кои имале нормален ментален статус и биле без когнитивни нарушувања. Анализирајќи го взаемниот ефект на компликациите и променетиот ментален статус врз вредностите на С реактивниот протеин и продукцијата на цитокини, истражувачите заклучиле дека С реактивниот протеин е независно поврзан со компликациите и променетиот ментален статус. Интерлеукините 6, 8 и 10 биле повисоки кај пациентите со променет ментален статус, но не и кај оние кои имаат компликации а менталниот статус е нормален. Во својот заклучок, истражувачите нагласиле дека серумските нивоа на С реактивниот протеин и цитокините, драстично се зголемуваат кај пациентите по фрактура на колкот. Само С реактивниот протеин сигнификантно и независно се зголемува кај пациентите кај кои менталниот статус е променет и кај оние со компликации, додека цитокините значајно се зголемуваат само кај пациентите со променет ментален статус.

Презентираното истражување е ограничено со малиот број испитаници кои се лекувани во една институција. Покрај тоа, не беше формирана и анализирана контролна група, а за покачувањето на серумските нивоа на цитокините се заклучуваше врз основа на етаблираните референтни вредности за истите. Од друга страна, ова е единствено истражување кои е фокусирано на овие лабораториски параметри кај геријатриската популација во нашата држава, и едно од ретките такви во светот.

Практичната применливост на сонанијата кои произлегоа од ова истражување е насочена кон детектирање на пациентите со висок ризик за постоперативен морталитет во тек на првата година по повредата, значајна редукција во мобилноста и генерално, намалување на квалитетот на живот по повредата. Ова е особено важно, затоа што С реактивниот протеин рутински се анализира во тек на лекувањето, и вредностите на истиот може да послужат како индикатор за пациентите кај кои во тек на првиот месец постоперативно би требало да се анализираат серумските нивоа на цитокините. Драстичното покачување на овие вредности ќе укаже на потребата од дополнителни прегледи и интервенции со цел намалување на постоперативната смртност која е значајна и дизајнирање на програми за рехабилитација кои ќе овозможат солидна мобилност и квалитет на живот по оваа честа, и а голем број индивидуи, фатална повреда.

## Референци

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–33.
2. Zorg LNA (2014) LTR factsheet 2012, acute hospitalizations for hip fractures [LTR factsheet 2012, acute ziekenhuisopnames voor heupfracturen]. [http://www.lnaz.nl/cms/LTR\\_2012\\_Factsheet-heupfracturen\\_140611.pdf](http://www.lnaz.nl/cms/LTR_2012_Factsheet-heupfracturen_140611.pdf). Assessed 31 Aug 2018
3. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C (2012) A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 23(9):2239–2256. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3>.
4. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):407–13.
5. Meessen JM, Pisani S, Gambino ML, Bonarrigo D, van Schoor NM, Fozzato S, Cherubino P, Surace MF (2014) Assessment of mortality risk in elderly patients after proximal femoral fracture. *Orthopedics* 37(2):e194–e200. <https://doi.org/10.3928/01477447-20140124-25>.
6. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y (2012) Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and metaanalysis. *Injury* 43(6):676–685. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.017>.
7. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M (2000) Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 48(3):283–288.
8. Kistler EA, Nicholas JA, Kates SL, Friedman SM (2015) Frailty and short-term outcomes in patients with hip fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 6(3):209–214. <https://doi.org/10.1177/2151458515591170>.
9. Endo A, Baer HJ, Nagao M, Weaver MJ (2018) Prediction model of in-hospital mortality after hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 32(1):34–38. <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000001026>.
10. Kalmet PH, Koc BB, Hemmes B, Ten Broeke RH, Dekkers G, Hustinx P, Schotanus MG, Tilman P, Janzing HM, Verkeyn JM, Brink PR, Poeze M (2016). Effectiveness of a multidisciplinary clinical pathway for elderly patients with hip fracture: a multicenter comparative cohort study. *Geriatric Orthop Surg Rehabil* 7(2):81–85. <https://doi.org/10.1177/2151458516.645633>.
11. Makridis KG, Karachalios T, Kontogeorgakos VA, Badras LS, Malizos KN (2015) The effect of osteoporotic treatment on the functional outcome, re-fracture rate, quality of life and mortality in patients with hip fractures: a prospective functional and clinical outcome study on 520 patients. *Injury* 46(2):378–383. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.11.031>.
12. Rosell PA, Parker MJ (2003) Functional outcome after hip fracture. A 1-year prospective outcome study of 275 patients. *Injury* 34(7):529–532.
13. Kammerlander C, Gosch M, Kammerlander-Knauer U, Luger TJ, Blauth M, Roth T (2011) Long-term functional outcome in geriatric hip fracture patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 131(10):1435–1444. <https://doi.org/10.1007/s00402-011-1313-6>.
14. Petros RSB, Ferreira PEV, Petros RSB (2017) Influence of proximal femur fractures in the autonomy and mortality of elderly patients submitted to osteosynthesis with



cephalomedullary nail. *Rev Bras Ortop* 52(Suppl 1):57–62.  
<https://doi.org/10.1016/j.rboe.2017.08.014>.

15. Aarden JJ, van der Esch M, Engelbert RHH, van der Schaaf M, de Rooij SE, Buurman BM (2017) Hip fractures in older patients: trajectories of disability after surgery. *J Nutr Health Aging* 21(7):837–842. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0830-y>.
16. Al-Ani AN, Samuelsson B, Tidermark J, Norling A, Ekstrom W, Cederholm T, Hedstrom M (2008) Early operation on patients with a hip fracture improved the ability to return to independent living. A prospective study of 850 patients. *J Bone Joint Surg Am* 90(7):1436–1442. <https://doi.org/10.2106/jbjs.g.00890>.
17. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S (2010) Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 152(6):380–390. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008>.
18. Rushton PR, Reed MR, Pratt RK. Independent validation of the Nottingham hip fracture score and identification of regional variation in patient risk within England. *Bone Joint J*. 2015;1:100–3.
19. Doherty WJ, Stubbs TA, Chaplin A, Reed MR, Sayer AA, Witham MD, Sorial AK. Prediction of postoperative outcomes following hip fracture surgery: independent validation and recalibration of the Nottingham hip fracture score. *J Am Med Dir Assoc*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.07.013>.
20. Johns WL, Strong B, Kates S, Patel NK. POSSUM and P-POSSUM scoring in hip fracture mortalities. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2020;11:2151459320931674.
21. Jonsson MH, Bentzer P, Turkiewicz A, Hommel A. Accuracy of the Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity score and the Nottingham risk score in hip fracture patients in Sweden - A prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018. <https://doi.org/10.1111/aas.13131>.
22. Nijmeijer WS, Folbert EC, Vermeer M, Slaets JP, Hegeman JH. Prediction of early mortality following hip fracture surgery in frail elderly: the Almelo Hip Fracture Score (AHFS). *Injury*. 2016;47(10):2138–43.
23. Karres J, Heesakkers NA, Ultee JM, Vrouwenraets BC. Predicting 30-day mortality following hip fracture surgery: evaluation of six risk prediction models. *Injury*. 2015;46(2):371–7.
24. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, et al. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. *Clin Orthop Relat Res* 1984;(186):45–56.
25. Mimos O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998;24(2):185–8.
26. Fox KM, Magaziner J, Hebel JR, et al. Intertrochanteric versus femoral neck hip fractures: differential characteristics, treatment, and sequelae. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(12):M635–40.
27. Cornwall R, Gilbert MS, Koval KJ, et al. Functional outcomes and mortality vary among different types of hip fractures: a function of patient characteristics. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(425):64–71.
28. Shah MR, Aharonoff GB, Wolinsky P, et al. Outcome after hip fracture in individuals ninety years of age and older. *J Orthop Trauma* 2001;15(1):34–9.

29. Sharma H, Vashishtha P, Sharma R. Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men. *J Orthop Trauma* 2005;19(5):365–6.
30. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, et al. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *J Thromb Haemost* 2005;3(9):2006–14.
31. de Luise C, Brimacombe M, Pedersen L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 2008;23(2):115–22.
32. Bansal R, Luscombe J, Cooper JP. Post-operative mortality related to waiting time for hip fracture surgery. *Injury* 2004;35(2):114–20.
33. Huang YS, Yang ZC, Liu XS, et al. Serial experimental and clinical studies on the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in severe burns. *Burns* 1998;24(8):706–16.
34. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36(6):691–709.
35. Visser T, Pillay J, Koenderman L, et al. Post-injury immune monitoring: can multiple organ failure be predicted? *Curr Opin Crit Care* 2008;14(6):666–72.
36. Dimopoulou I, Orfanos S, Kotanidou A, et al. Plasma pro- and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. *Cytokine* 2008;41(3):263–7.
37. McDaniel DO, Hamilton J, Brock M, et al. Molecular analysis of inflammatory markers in trauma patients at risk of postinjury complications. *J Trauma* 2007;63(1):147–57.
38. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005;29(4):169–75.
39. Rodríguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-López A, et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine* 2001;15(4):232–6.
40. Katz S, Akpon CA. A measure of primary sociobiologic functions. *Int J Health Serv* 1976;6:493–508.
41. Baëhl S, Garneau H, Le Page A, Lorrain D, Viens I, Svtelis A, Lord JM, Phillips A, Cabana F, Larbi A, Dupuis G, Fülöp T (2015) Altered neutrophil functions in elderly patients during a 6-month follow-up period after a hip fracture. *Exp Gerontol*, Vol. 65, 01.05.2015; 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.03.009>.
42. Ginaldi L, De Martinis M, Ciccarelli F, Saitta S, Imbesi S, Mannucci C, Gangemi S (2015) Increased levels of interleukin 31(IL-31) in osteoporosis. *BMC Immunol* 16:60. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0125-9>.
43. Shi H, Na Q, Zhang X, Jiang X (2017) Correlations between the levels of acute infection markers and serum albumin in elderly patients with hip fracture. *Aging Clin Exp Res* 29:435–441. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0585-7>.
44. Stojanović D, Bůžková P, Mukamal KJ, Heckbert SR, Psaty BM, Fink HA, Cauley JA, Wallace E, Curtis LH, Hirsch C, Budoff M, Li D, Young R, Jalal D, Delaney JA (2018) Soluble inflammatory markers and risk of incident fractures in older adults: the cardiovascular health study. *J Bone Miner Res* 33:221–228. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3301>.
45. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, Barak V. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Apr;62(4):420-6. doi: 10.1093/gerona/62.4.420. PMID: 17452737.