

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Vladimir Arsenijević

Eritropoetin kao biološki marker  
procene ishoda lečenja  
politraumatizovanih pacijenata

Doktorska disertacija

Beograd, 2017.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Dr Vladimir Arsenijevic

Erythropoietin as a biomarker  
In outcome evaluation  
of politraumatized patients

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017.

MENTOR:

**Prof. dr Vasilije Jeremić,**

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

**Prof. dr Ana Šijački,**

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Doc. dr Tamara Alempijević,**

Docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Prof. dr Aleksandar Pavlović,**

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini,  
sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

## **Eritropoetin kao biološki marker procene ishoda lečenja politraumatizovanih pacijenata**

### **Sažetak**

**Uvod:** Trauma je jedan od najznačajnijih problema razvijenog sveta. Ona je treći uzrok smrti posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a prvi u najvitalnijoj životnoj populaciji. Trauma je akutno oštećenje organizma sa razaranjem tkiva i odgovarajućim funkcionalnim poremećajem, prouzrokovano delovanjem neke spoljašnje sile (mehanička, termička, hemijska, aktinička). Procenjivanje stepena obolelosti organizma predstavlja jedan od osnovnih postupaka u medicinskoj praksi. Eritropoetin je endogeni hormon za koji u poslednje vreme vlada veliko interesovanje za primenu u proceni i terapiji pacijenata.

C-reaktivni protein (CRP) je protein koji se stvara u jetri, a čija je povećana koncentracija u serumu direktno povezana sa postojećom inflamacijom u organizmu. IL-6 je citokin koji se stvara kao odgovor na stimulans u širokom spektru imunološki aktivnih ćelija. Važan je u stvaranju reaktanata akutne faze od strane hepatocita i izgleda da je glavni vodič impulsa koji upravljaju njihovom sekrecijom.

**Cilj:** Analiza epidemioloških podataka politraumatizovanih bolesnika (pol i uzrast), uzroka povređivanja, kao i procena težine provreda na osnovu kliničkih (anatomskih i fizioloških) skorova. Praćenje vrednosti koncentracije eritropoetina i njene korelacije sa vrednostima hemoglobina, IL-6 i kliničkih skorova. Analiza korelacije koncentracija eritropoetina sa ishodom lečenja politraumatizovanih pacijenata

**Metode:** U ovo istraživanje uključena su 43 bolesnika lečenih zbog politraume. Za svakog pacijenta su prikupljeni sledeći podaci: uzrast, pol, tip povrede, etiologija povređivanja. Pacijenti su skorovani po: ISS skor, AIS skor, APACHE II i SOFA skor. Takođe je praćena količina primljene transfuzije krvi i krvnih derivata, broj dana hospitalizacije i ishod lečenja. Po prijemu, a zatim 24h, 48h, 72h i sedmog dana pacijentima je uzimana krv za biohemijske analize.

**Rezultati:** Ukupan broj pacijenata sa politraumom iznosio je 43. Od ukupnog broja više je bilo pacijenata muškog pola i to 32 (74.52%) dok je žena bilo 11 (25.58%). Uzrok povređivanja najčešće je bio saobraćajni traumatizam 27 (62.8%) pacijenata, nakon toga sledi pad sa visine 13 (30.2%) pacijenata dok su drugi uzroci zastupljeni kod 3 (7%) pacijenata.

Promena vrednosti CRP-a nije pokazala korelaciju sa promenama vrednosti eritropoetina. Značajna statistička korelacija je primećena između promena vrednosti interleukina 6 i vrednosti eritropoetina.

**Diskusija:** Povišene vrednosti eritropoetina nalaze kod ozbiljnije politraumatizovanih pacijenata i sa eritropoetinom moguće je proceniti kakav će biti ishod politraume. U proceni ishoda lečenja isto tako mogu se sa uspešnošću koristiti skorovi APACHE II i SOFA i marker sistemske inflamacije interleukin 6 i hemoglobin 6 dok se CRP nije pokazao zahvalnim u proceni ishoda politraume.

**Ključne reči:** politrauma, eritropoetin, interleukin 6, procena, ishod, SOFA, APACHE II

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** urgentna hirurgija

UDK broj:

## **Erythropoietin as a biomarker in outcome evaluation of polytraumatized patients**

### **Abstract**

**Introduction:** Traumatic injuries are one of the most important problems in developed world. They are the third cause of death after cardiovascular and neoplastic diseases. They are the first leading cause of death in the most productive population. Trauma is defined as an acute organ and system of organs damage accompanied by functional disarrangements caused by some external forces (mechanical or chemical). Evaluation of the degree of the injuries is one of the most important initial steps in clinical care of these patients. Erythropoietin is an endogenous hormone that recently has been evaluated as a prognostic and therapeutic marker in different patients' populations.

C-reactive protein (CRP) is a protein synthesized in the liver and its concentration in blood correlates with inflammation. IL-6 is a cytokine, produced in many different immunologically active cells as a result of inflammation. It is an essential element in formation of acute phase reactant by hepatocytes and seems to be the main regulator in their synthesis and secretion.

**Goal:** To evaluate epidemiological data of patients with polytrauma (age and sex), cause leading to the injury as well as prediction of severity of injury by clinical (anatomic and physiologic) scores. Furthermore we trended erythropoietin levels and investigated if they correlate with hemoglobin levels, IL-6 levels as well as clinical scores.

**Methods:** This study included 43 patients who were hospitalized following trauma leading to multiple organ injuries. Data consisting of age, sex, type and the cause of injury were collected from the patients' charts. Patients were further scored by ISS, AIS, SOFA and APACHE score. Additionally we evaluated number of red blood cells units that were transfused, length of stay (LOS) and outcome.

**Results:** This study included 43 patients with polytrauma of whom 32 (74.52%) were male and 11 (25.58%) were female. Most common cause of polytrauma was

due to motor vehicle accidents (MVA) - 27 (62.8%) followed by falls 13 (30.2%) and the other causes were described in 3 patents (7%).

CRP values did not correlate with trends in levels of erythropoietin; however, there was a significant statistical correlation between values of IL-6 and erythropoietin.

**Discussion:** Patients who suffered polytrauma had elevated levels of erythropoietin and the levels were found to be predictive of outcome. Levels of hemoglobin and IL-6, as well as, SOFA and APACHE score can be used to predict the outcome in these patients' group, however, CRP was not found to be useful in this setting.

**Key words:** polytrauma, erythropoietin, IL-6, outcome predictor, SOFA, APACHE II

**Scientific Field:** Medicine

**Narrow Scientific Field:** Emergency Surgery

UDK number:

# Sadržaj

1.	Uvod	1
1.1.	Energija	2
1.2.	Preklinički tretman politraumatizovanih pacijenata	4
1.3.	Prognoza	6
1.4.	Procena vitalnih funkcija	7
1.5.	Procena tipa povreda (body check „head to toe“)	8
1.6.	Hitne terapijske mere za spašavanje života	8
1.7.	Teškoće i rizici u prehospitalnom tretmanu politraumatizovanih pacijenata	12
1.8.	Trijaža	18
1.9.	Modeli hospitalnog lečenja	19
1.10.	Hirurški pristup politraumatizovanom pacijentu	20
1.11.	Skoring sistemi	27
1.12.	Citokini	34
1.13.	C-reaktivni protein (CRP)	36
1.14.	Interleukin 6	38
1.15.	Eritropoetin	39
1.16.	Krvarenje i hemoragijski šok u politraumi	42
2.	Ciljevi	43
2.1.	Radna hipoteza	43
2.2.	Ciljevi istraživanja	43
3.	Materijal i metode	44
3.1.	Mesto i period istraživanja	44
3.2.	Selekcija ispitanika	44
3.3.	Kriterijumi za uključivanje u studiju	44
3.4.	Instrumenti merenja	44
3.4.1.	Sistemi skorovanja	46
3.5.	Statistička analiza	53
4.	Rezultati	55
5.	Diskusija	81



6.	Zaključci	92
7.	Literatura	94

# 1. Uvod

Trauma je jedan od najznačajnijih problema razvijenog sveta. Ona je treći uzrok smrti posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a prvi u najvitalnijoj životnoj populaciji. U Evropi više dece umire od teške traume nego od svih drugih uzroka zajedno. U urbanim sredinama oko 70% smrtnih ishoda zbog traume dešava se žrtvama u trećoj i četvrtoj deceniji života <sup>1</sup>. Prosečni troškovi lečenja u SAD iznose oko 150 milijardi dolara godišnje. Stopa smrtnosti je i dalje vrlo visoka, uprkos sve boljoj organizaciji nadležnih službi i zbrinjavanju ovih pacijenata, a na jednog umrlog dolaze dve osobe sa teškim invaliditetom <sup>2</sup>. Smatra se da se rana smrt od teške traume u oko 30% slučajeva mogla sprečiti pravovremenim i adekvatnim postupcima u prehospitalnoj i ranoj hospitalnoj fazi lečenja <sup>2</sup>.

**TRAUMA** nastaje kada količina predate energije tkivu premaši sposobnost tkiva da primi, raspodeli i apsorbuje predatu energiju tj. trauma je akutno oštećenje organizma sa razaranjem tkiva i odgovarajućim funkcionalnim poremećajem prouzrokovano delovanjem neke spoljašnje sile (mehanička, termička, hemijska, aktinička).

**TEŠKA TRAUMA:** trauma se može okarakterisati kao teška ako su ispunjeni sledeći kriterijumi:

- razaranje tkiva vitalnih organa
- očekivani trajni defekt posle izlečenja sa funkcionalnim poremećajima
- povećano posttraumatsko sistemsko opterećenje sa oštećenjem organa koji nisu primarno zahvaćeni traumom <sup>3</sup>.

**POLITRAUMA** je sindrom višestrukih povreda sa definisanim stepenom težine (ISS>16) i posledičnim sistemskim reakcijama koje dovode do disfunkcije i otkazivanja organa koji nisu primarno povređeni.

Uspešno zbrinjavanje povređenih pacijenata zavisi od identifikacije povreda ili potencijalnih povreda i od razvijenih veština za pregled i zbrinjavanje pacijenta<sup>4</sup>. Nekada i uz najbolje dijagnostičke veštine, lekar službe urgentne medicine može

prevideti povredu, zbog toga što ne zna gde da je traži. Čak i ako su očigledne povrede zbrinute, povrede koje nisu očigledne mogu dovesti do fatalnog ishoda ukoliko se ne reaguje već na licu mesta. Znati gde tražiti povrede i kako pacijenta pregledati je isto toliko bitno koliko i znati šta učiniti kada se povrede dijagnostikuju. Potpuni i tačni podaci o incidentu koji je doveo do povređivanja i njihova ispravna interpretacija smanjuje mogućnost previđanja postojanje većine povreda, čak i pre pregleda pacijenta.

Ključni faktori za adekvatno zbrinjavanje povređenih su poznavanje kinematike traume, indeksa verovatnoće nastanka povreda i tehnike pregleda i dijagnostike povređenog.

Kako bi se razumeli efekti sila koji dovode do povrede, moraju se znati dve komponente - dejstvo energije koja izaziva traumu i anatomija i fiziologija predela povrede.

### **1.1. Energija**

Prvi korak pri uzimanju anamneze je razumevanje onoga što se desilo na mestu nesreće, npr. kako izgleda mesto sudara motornih vozila? Ko je u šta udario i kojom brzinom? Koliko je bilo zaustavno vreme? Da li su žrtve bile obezbeđene pojasevima? Da li su se otvorili vazdušni jastuci? Da li su deca bila obezbeđena u sedištima za decu ili su bila neobezbeđena i letela po vozilu? Da li su putnici bili izbačeni iz vozila? Da li su potom udarili o neki objekat? Ako jesu, u koliko su objekata udarili? Ova su neka od brojnih pitanja na koja lekar službe urgentne medicine mora naći odgovor da bi razumeo proces razmene energije koji se dogodio i preveo ovu informaciju u predviđanje povreda koje su povređenog zadesile i koji je najbolji način da se one zbrinu <sup>5</sup>.

Proces posmatranja mesta nesreće sa ciljem da se otkriju povrede do kojih je moglo doći usled kretanja i dejstva sila naziva se kinematika. Bazira se na osnovnim principima fizike i zato je neophodno poznavanje osnovnih fizičkih zakona.

Njutnov prvi zakon gravitacije glasi da će nepokretno telo ostati nepokretno, a telo u pokretu ostati u pokretu, sve dok na njih ne bude delovala spoljašnja sila.

Zakon održanja energije glasi da se energija ne može ni stvoriti ni uništiti, već samo može prelaziti iz jednog oblika u drugi. Kretanje vozila je oblik energije (kinetička energija). Kada kretanje započne ili prestane, energija prelazi u drugi oblik i može postati mehanička, toplotna, električna ili hemijska <sup>1,5</sup>.

Kinetička energija je u funkciji mase objekta i brzine kojom se kreće. Težina i masa žrtve su jedno isto. U odnosu na njihov uticaj na kinetičku energiju, sledeći je odnos između mase i brzine.

**Kinetička energija =  $\frac{1}{2}$  mase x brzina na kvadrat, ili  $E = \frac{1}{2} mv^2$**

Primer:

Kinetička energija, koja deluje na osobu težine **70kg**, koja se kreće brzinom od **50km/h** je sledeća:  **$E = 70/2 \times 50^2 = 87.500$  jedinica**

Kinetička energija, koja deluje na osobu težine **80kg**, koja se kreće brzinom od **50km/h** je sledeća:  **$E = 80/2 \times 50^2 = 100.000$  jedinica**

Kinetička energija, koja deluje na osobu težine **70kg**, koja se kreće brzinom od **60km/h** je sledeća:  **$E = 70/2 \times 60^2 = 126.000$  jedinica**

Iz ovih primera se uočava da povećanje brzine više utiče na produkciju kinetičke energije od povećanja mase. Kod sudara pri velikoj brzini, doći će do mnogo većeg oštećenja nego kod sudara pri maloj brzini. Razlike u težini između putnika u istom vozilu imaju relativno mali uticaj na verovatnoću njihovog povređivanja. Npr. malo dete i čovek od 90kg se znatno razlikuju po pitanju težine.

Međutim, ukoliko se oboje nalaze u vozilu koje se kreće brzinom od 90km/h, najznačajniji faktor koji će odrediti količinu sile koja će delovati na njih je njihova zajednička brzina, a ne razlika u težini <sup>6</sup>.

## **Razmena energije**

Kada se telo sudari sa nekim predmetom, broj ćelija tkiva koje su pogođene udarcem određuje količinu preuzete energije, a samim tim i veličinu rezultujućeg oštećenja. Broj pogođenih ćelija je određen gustinom tkiva i površinom koju je pogodio udarac.

## **Gustina**

Što je tkivo gušće (izraženo u broju ćelija po jedinici zapremine), veći će broj ćelija biti pogođen predmetom u pokretu i zato nastanak povrede zavisi od vrste zahvaćenog organa. U telu ima tkiva tri različite gustine - vazdušasta (pluća i creva), solidna (mišići i većina čvrstih organa kao što su jetra i slezina) i kosti <sup>7</sup>.

## **Dodirna površina**

Dodirnu površinu objekta koji se kreće kroz telo može modifikovati njegova veličina, način kretanja kroz telo (rotacija) i fragmentacija <sup>6</sup>.

### **1.2. Preklinički tretman politraumatizovanih pacijenata**

Politrauma predstavlja jedan od najvećih medicinskih izazova, posebno za mlade lekare.

Treba pomenuti pre svega saobraćajne nesreće, koje su najčešće povezane ne samo sa pojavom politraume, već i sa pojavom većeg broja teško povređenih pacijenata. U tim slučajevima treba **brzo** i pre svega **tačno** utvrditi redosled postupaka. Od velike pomoći su standardizovani algoritmi. Klinički algoritmi predstavljaju naučno priznate standarde, pokazuju logički struktuirano rešenje i čine odnose razumljivijim. U urgentnim stanjima algoritmi pomažu manje iskusnom korisniku da brzo i efikasno pronađe pravo rešenje.

Algoritami poštuju principe ABC i kompatibilni su sa preporukama ATLS programa<sup>8</sup>.

Ukoliko se pozovemo na podatke iz svetske literature, videćemo da postoje osnovna dva koncepta za preklinički tretman politraumatizovanih pacijenata. Na

jednoj strani imamo jedan opširan preklinički tretman sa potpunom stabilizacijom vitalnih funkcija i produženom intenzivnom terapijom - „**stay and treat**“.

Na drugoj strani je koncept najbržeg mogućeg transporta, pod uslovom da su osigurane vitalne funkcije minimalnim prekliničkim tretmanom - „**scoop and run**“.

Na osnovu postojećih podataka može se reći da oba koncepta zaslužuju da budu razmotrena, pa bi se eventualno, kao neka zlatna sredina, nametnuo treći koncept, koji bi se sastojao iz opsežnijeg prekliničkog tretmana sa veoma brzim transportom u odgovarajuću kliniku - „**treat and run**“.

Jedan od najpouzdanijih koncepata za preklinički tretman politraumatizovanih pacijenata je koncept koji je predložio Komitet za traumu Američkog društva hirurga - American College of Surgeons Committee on Trauma.

Ovaj koncept se sastoji od nekoliko koraka <sup>9</sup>.

### **1. Rekonstrukcija udesa**

- Rekonstrukcija udesa na osnovu zatečene situacije, kako bi se eventualno predvidele moguće povrede.

### **2. Procena vitalnih funkcija i mere za spašavanje života**

- prva procena vitalnih funkcija po ABCDE šemi
- obezbeđivanje vazdušnih puteva, utvrđivanje indikacija za intubaciju
- inicijalni tretman šoka: „autotransfuzija“ elevacijom ekstremiteta, infuzije tečnosti (inicijalno 2000ml Ringerovog rastvora preko dva široka periferna venska prilaza, kompresivni zavoj kod spoljašnjeg krvarenja, imobilizacija fraktura uz pomoć šina, analgezija.

### **3. Uočavanje opasnih i relevantnih povreda svih telesnih regiona**

### **4. Osposobljavanje za transport**

### **5. Permanentno praćenje vitalnih parametara i reevaluacija (ABCDE) za vreme transporta**

## 6. Obaveštavanje ciljne klinike

### 1.3. Prognoza

Prognoza politraumatizovanih pacijenata je direktno zavisna od vremenskog perioda koji je protekao od momenta udesa do definitivnog zbrinjavanja u adekvatnoj ustanovi. Poseban problem predstavlja pojava više povređenih. U tom slučaju je neophodno napraviti trijažu, koja u ovom slučaju podrazumeva izbor pacijenata za terapiju i transport. Pacijenti koji su na mestu udesa bez srčane akcije, po pravilu imaju infaustnu prognozu i smeju biti tretirani samo ako to neće uticati negativno na pacijente sa boljom prognozom <sup>10</sup>.

Ovde treba spomenuti pravilo „3-R“: „get the right patient to the right hospital at the right time“ (American College of the Surgeons Committee on Trauma), što bi u prevodu značilo: odvedi odgovarajućeg pacijenta u odgovarajuću ustanovu u odgovarajuće vreme <sup>11</sup>.

U složenom procesu prekliničkog tretmana politraumatizovanih pacijenata, važnu komponentu čine različite tehničke mere koje imaju za cilj:

- obezbeđivanje mesta udesa i osoblja koje učestvuje u spašavanju
- izbegavanje dodatnih udesa
- obezbeđivanje puteva kojima se planira transport povređenog
- udaljavanje radoznalih prolaznika
- pratnja transporta
- razjašnjenje forenzičkih aspekata
- oslobađanje uklještenih i zatrpanih osoba
- gašenje požara

Za sprovođenje nabrojanih tehničkih mera su pre svega odgovorni policija i vatrogasci. U toku spašavanja teško povređenih pacijenata, veoma je važno uočiti prateće okolnosti koje mogu biti pokazatelji stepena težine politraume, kao što su:

a) postojanje ostalih opasnosti

- od eksplozije

- od smrzavanja
  - od pada
  - od zračenja
- b) produženo ili otežano spašavanje
- otežan transport ili neodgovarajuće transportno sredstvo
  - trudnice, starci, deca
- c) konzumiranje alkohola/droga

Posle obezbeđivanja najneophodnijih tehničkih uslova, sledi najvažniji deo u prekliničkom tretmanu teško povređenih pacijenata, a to je procena vitalnih funkcija, procena tipa povrede i hitne mere za spašavanje života <sup>12</sup>.

#### **1.4. Procena vitalnih funkcija**

##### **1. Disanje**

- zastoj u disanju
- otežano disanje, opstrukcija disajnih puteva
- procena tipa disanja
- frekvencija (ukoliko ona iznosi više od 29/min ili manje od 10/min, može se posumnjati na politraumu)

##### **2. Cirkulacija**

- srčana frekvencija i ritam srčanog rada
- puls (centralni i periferni)
- kapilarno punjenje (ukoliko je ono usporeno, sumnja na postojanje šoka)
- arterijski pritisak

##### **3. CNS**

- Glazgov koma skala (reakcija otvaranja očiju, najbolji motorni i najbolji verbalni odgovor)
- reakcija zenica na svetlost (pupilarni refleks)



#### **4. Monitoring**

- EKG (ritam, frekvencija)
- arterijski pritisak
- pulsoksimetrija (saturacija ispod 95% se može smatrati patološkom)
- kapnometrija (fakultativno) <sup>13</sup>

#### **1.5. Procena tipa povreda (body check „head to toe“)**

U toku postupka hitne dijagnostike na mestu udesa mogu se javiti sledeće poteškoće:

- precenjivanje/potcenjivanje težine i tipa povrede
- neuočavanje oboljenja koja su dovela do udesa (infarkt miokarda, apopleksija, hipoglikemija)
- prethodna oboljenja

#### **1.6. Hitne terapijske mere za spašavanje života**

Posle procene stanja vitalnih funkcija i uočavanje relevantnih povreda, pristupa se hitnim terapijskim merama spašavanje života. Cilj terapije je konsekventna prevencija i terapija akutnog šoka kroz uspostavljanje i održavanje mikrocirkulacije i adekvatne oksigenacije tkiva. I ovde se mora poštovati određeni redosled postupaka:

##### **1. Logistika**

- u ovom slučaju se pod logistikom podrazumeva opremljenost ambulantnih kola po važećim standardima.

##### **2. Hitne mere za uspostavljanje i održavanje stanja vitalnih funkcija (ABC principi)**

###### **a) obezbeđivanje disajnih puteva**

U tom smislu neophodno je ukloniti sva strana tela koja bi mogla da dovedu do opstrukcije disajnih puteva, zatim možemo primeniti „chin lift“ manevar, koji

podrazumeva povlačenje donje vilice ka napred i ekstenzija glave (ovde voditi računa o mogućoj povredi vratne kičme), a kao definitivno zbrinjavanje disajnih puteva smatra se endotrahealna intubacija.

Indikacije za endotrahealnu intubaciju na mestu udesa bi bile:

- srčani zastoj
- apneja
- pacijent bez svesti
- opasnost od aspiracije
- akutna opstrukcija disajnih puteva
- hipoventilacija (frekvencija <10/min)
- hipoksija uprkos davanju kiseonika (saturacija <90%)
- težak šok (TA<80mmHg)
- Glazgov koma skala<9
- insuficijentno disanje (tahipnoja, hipoksemija, hiperkapnija, cijanoza)
- kontrolisana ventilacija kod teške kranio-cerebralne traume <sup>14</sup>.

#### **b) infuzije tečnosti (nadoknada volumena)**

- ovaj postupak podrazumeva obezbeđivanje dva periferna venska pristupa braunilama velikog kalibra i infuzije npr. Ringer laktata u količini od 2000 ml<sup>15</sup>.

#### **GUBITAK VOLUMENA KRVI**

Klasifikacija (ACS)

Klasa I	Gubitak < 15%	ortostatska tahikardija
Klasa II	Gubitak 15 - 30%	ortostatska hipotenzija
Klasa III	Gubitak 30 - 40%	hipotenzija, tahikardija, oligurija
Klasa IV	Gubitak > 40%	duboka hipotenzija

ELEKTROLITNI KRISTALOIDI za inicijalnu volumensku supstituciju traumatizovanih

## IZOTONI RASTVORI

1. Balansirani slani rastvor - Ringer lactat

2. 0,9% NaCl rastvor

“3:1” pravilo                      3 x deficit volumena

(deficit volumena = % gubitka x norm. volumen)

Evaluacija odgovora na inicijalnu volumensku resuscitaciju posle intravenskog bolusa od 1-2l <sup>16</sup>.

## INICIJALNA VOLUMENSKA RESUSCITACIJA TRAUMATIZOVANIH

Strategija agresivne volumenske resuscitacije

- Porast SAP
- Hemodilucija
- Dilucija faktora koagulacije
- Rizik od hemoragije!!!
- Povećan mortalitet

Strategija hipotenzivne resuscitacije (permisivne hipotenzije)

- SAP od 70-80 mmHg
- Rizik od tkivne hipoksije!!!
- Nije pogodna za kranocerebralne povrede <sup>17</sup>

## HIPERTONI SLANI RASTVORI

7,5% NaCl rastvor

Resuscitacija malim volumenom (4-5 ml/kg), dejstvo brzo nastaje (1-2 min) i traje 1-2 časa.

- Pretežno se zadržava intravaskularno
- Ekspanzioni efekat porastom osmotskog pritiska
- Porast SAP

- Porast diureze
- Porast MV srca (inotropni i hronotropni efekat)
- Smanjenje SVR
- Smanjenje ICP (kraniocerebralne povrede!!!!)
- Opasnost od hipernatremije i hiperhloremije

### **SINTETSKI KOLOIDI kod traumatizovanih**

Manjim volumenom efekat brže nastupa i duže traje.

“1 : 1” pravilo (kada je SAP ispod 50 mmHg)

Terapijski efekti

- Ekspanzija intravaskularnog volumena porastom COP
- Porast SAP
- Porast MV srca
- Porast DO<sub>2</sub>

Potencijalni problemi

- Hemodilucija
- Anafilaktičke reakcije
- Renalna oštećenja <sup>18</sup>

HETASTARCH, HES

- |  |             |
|--|-------------|
| · Makromolekularni koloidni rastvor (MT) | 450.000     |
| · COP (mm HG)                            | 30          |
| · Terapijski volumen                     | 20-25 ml/kg |
| · Trajanje dejstva                       | oko 24h     |

POTENCIJALNI PROBLEMI

Koagulopatija, hiperhloremijska acidoza, anafilaktičke reakcije, porast serumskih amilaza, pruritus (deponovanje u koži) <sup>19</sup>.

### **c) zaustavljanje krvarenja kompresijom**

- manuelna kompresija
- kompresivni zavoj
- tamponada teških krvarenja iz nosa i usta
- naduvavanje manžetne za merenje pritiska, tako da je pritisak u njoj veći za 10mmHg od TA <sup>20</sup>.

### **3. Dopunske mere**

- priprema za transport
- imobilizacija vratne kičme (cervikalne ortoze)
- kupiranje bola (po potrebi)
- sedacija (po potrebi)
- „autotransfuzija“ elevacijom donjih ekstremiteta
- sterilno pokrivanje otvorenih rana
- postavljanje pacijenta u vakuum dušek (po mogućnosti) <sup>21</sup>

### **Terapijske mere u posebnim i ekstremnim slučajevima**

- venae sectio
- koniotomija kao ultima ratio
- ciljano klemovanje krvnih sudova, samo ako se drugim postupcima krvarenje ne može zaustaviti
- urgentna amputacija u ekstremnim slučajevima

Na mestu udesa se **ne preporučuje**:

- vađenje stranog tela
- pokušaji repozicije evisceriranih organa

### **1.7. Teškoće i rizici u prehospitalnom tretmanu politraumatizovanih pacijenata**

- otežana intubacija
- postavljanje indikacija za intubaciju i drenažu

- mogućnost komplikacija kod drenaže toraksa
- unutrašnje krvarenje (lobanja, grudni koš, abdomen)
- zaustavljanje perifernog krvarenja
- izdašan periferni venski pristup
- tretman uklještenih osoba
- stabilizacija cirkulacije kod starijih osoba (multimorbidnih)
- spašavanje povređenog u uslovima smrzavanja
- terapijske mere za vreme transporta
- prehospitalne mere kod trudnica <sup>22</sup>

Posle uspešnog prehospitalnog tretmana, definitivan ishod lečenja politraumatizovanih pacijenata zavisi od pravovremenog i uspešnog transporta. Na osnovu vrste povreda, mesta udesa, broja povređenih, udaljenosti i vremenskih prilika vrši se izbor klinike sa odgovarajućom logistikom, kompetencijom i kvalitetom.

Ono što je od presudnog značaja za ishod je **vreme transporta**. Osnovno pravilo je „što brže to bolje“ <sup>23</sup>.

Situacija u kojima je brz transport od najveće važnosti je neophodnost hitne hirurške intervencije kod:

- neuspele stabilizacije kardiovaskularnog sistema (sumnja na unutrašnje krvarenje)
- znakova povećanja intrakranijalnog pritiska (gubitak svesti, proširene zenice)

Izbor ciljne klinike zavisi od:

- udaljenosti potencijalne bolnice od mesta udesa
- vremenskih prilika <sup>24</sup>

Prednost bi imali centri nivoa I - klinike sa:

- 24h dežurnim timom za reanimaciju
- 24h dežurnom laboratorijom

- 24h dežurnom bankom krvi
- 24h dostupnim CT
- mogućnošću izvođenja hitne hirurške intervencije
- NMR (fakultativno)

Za vreme transporta od izuzetne važnosti je i odgovarajuća pratnja. To podrazumeva da centralni član ekipe - lekar, vrši i tokom transporta daljnji tretman povređenog:

a) nastavak ventilacije i davanja infuzija <sup>25</sup>

b) intenzivni monitoring

- arterijski pritisak
- srčana frekvencija i ritam
- kapilarni pritisak
- zasićenost kiseonikom
- neurološki status (pupile, GKS)

c) vođenje odgovarajuće dokumentacije

Poslednji, ali ne i manje važan korak u prehospitalnom tretmanu politraumatizovanog pacijenta je predaja pacijenta u kiniku, gde ga preuzima klinički tim spreman da pruži daljnje mere u zbrinjavanju ovih, po pravilu, teških pacijenata. Pri tom preuzimanju neophodno da pre svega lekar, ali i sve osobe koje su bile na mestu udesa ili bile u pratnji u toku transporta, daju najznačajnije informacije timu lekara koji preuzima povređenog. To podrazumeva podatke o:

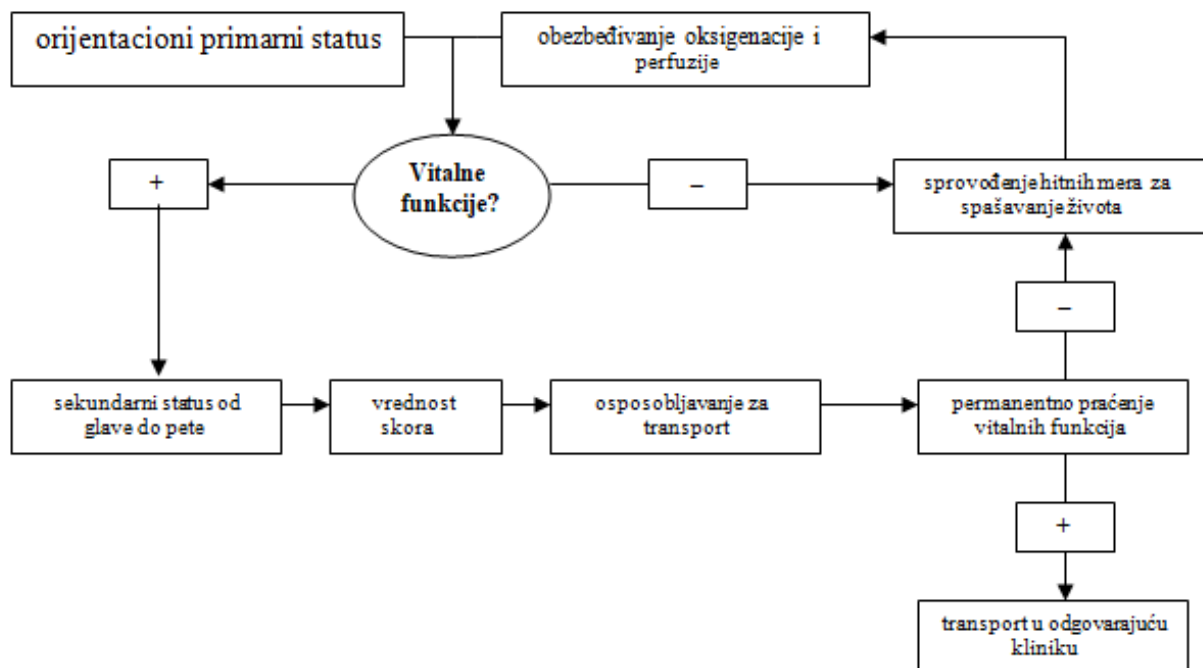
- vremenu udesa
- mehanizmu udesa
- stanju povređenog koje je zatekao lekar ili neka druga osoba
- merama koje su preduzete na mestu udesa i tokom transporta
- komplikacijama <sup>26</sup>

Na sledećim stranama biće prikazana dva algoritma koja se odnose na prehospitalni tretman politraumatizovanih pacijenata, a po preporuci jedne ekspertske grupe traumatologa, člana Nemačkog udruženja traumatologa (DGU). Predstavljeni algoritam nema karakter opšte prihvaćenog standarda, ali ispunjava uslov najniže naučne opravdanosti, jer je predložen od strane ekspertske grupe. Predviđeno vreme trajanja mera u oba algoritma iznosi 20 minuta <sup>27</sup>.

Prvi algoritam se sastoji od faze ALPHA i BRAVO, a drugi iz faze CHARLIE.

### Algoritam 1. Tretman politraumatizovanog na mestu udesa<sup>28</sup>

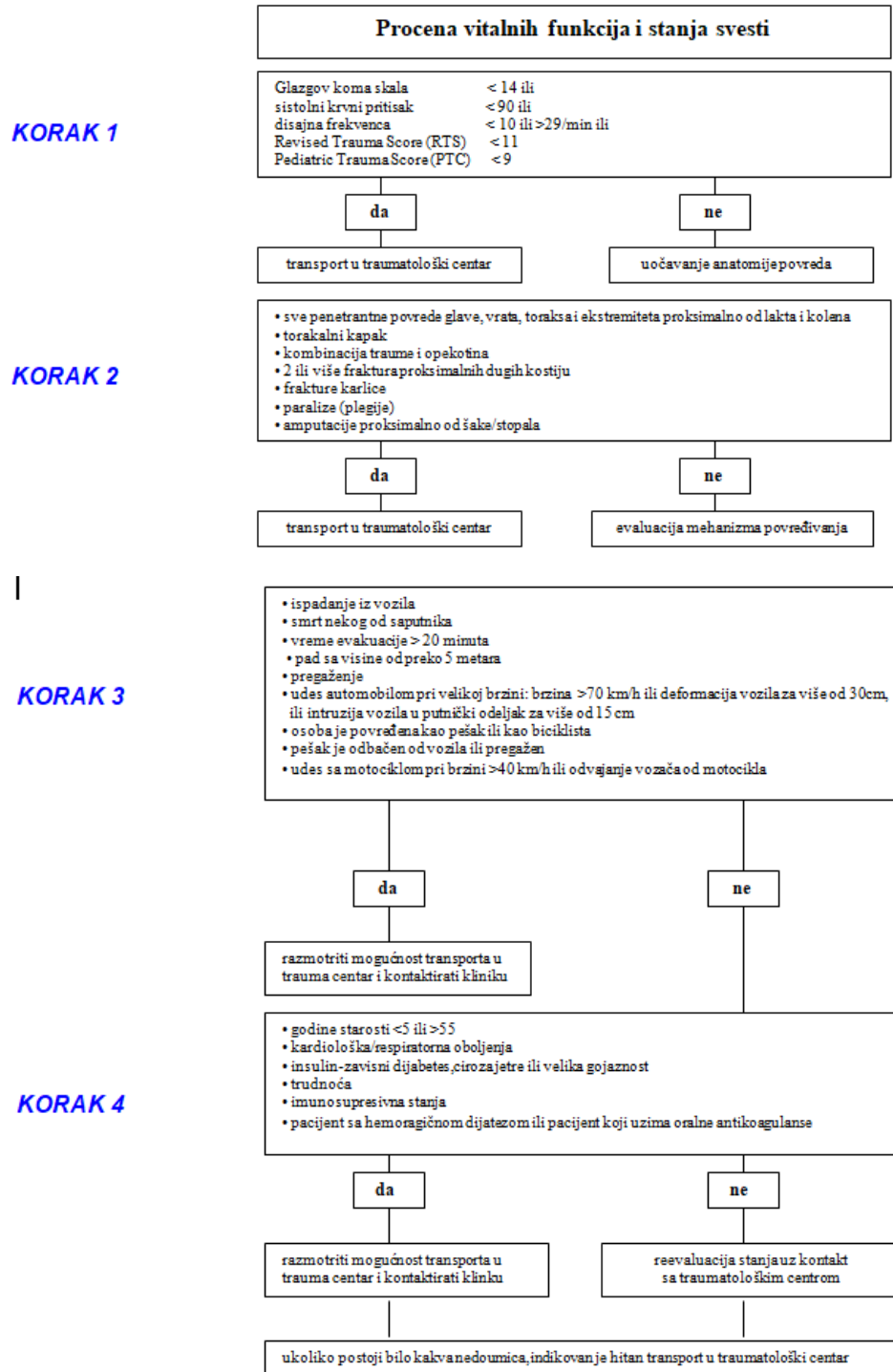
Algoritam za tretman na mestu udesa: kombinovanje dijagnoze, procene i tretmana





## Algoritam 2. Prehospitalna trijaža<sup>28</sup>

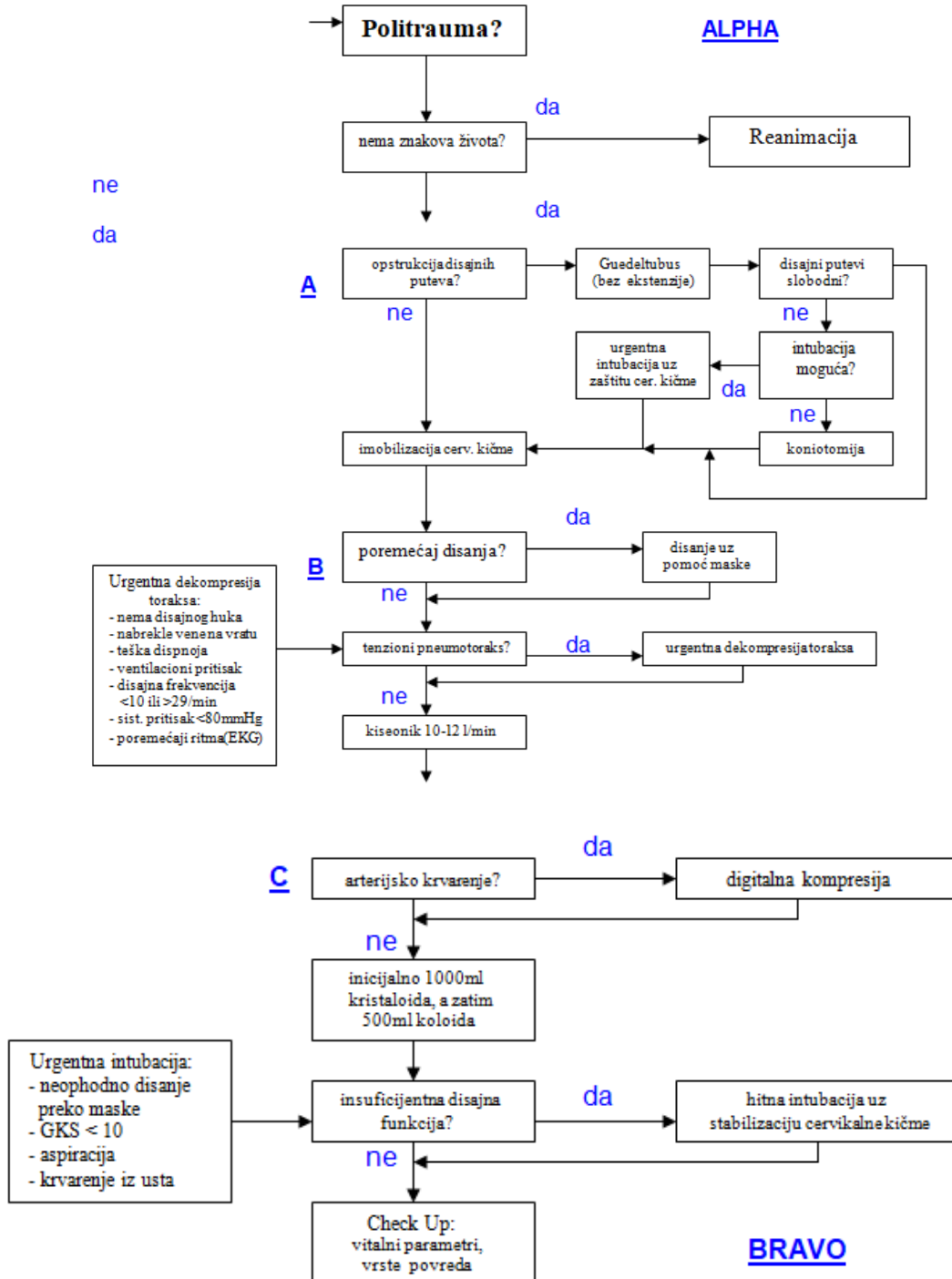
Šema odlučivanja u toku procesa prehospitalne trijaže



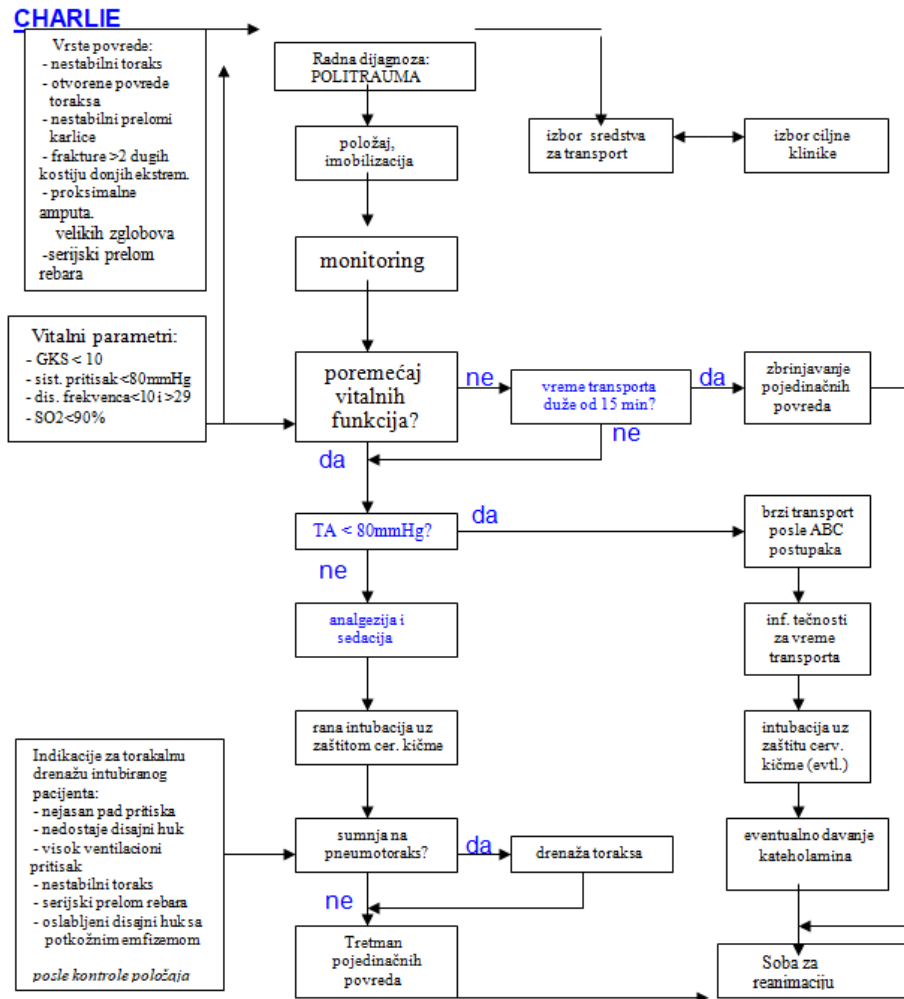
### Algoritam 3. Preklinički tretman politraumatizovanog I<sup>28</sup>

#### PREKLINIČKI TRETMAN POLITRAUME I

#### ALPHA



## Algoritam 4. Preklinički tretman politraumatizovanog II<sup>28</sup>



### 1.8. Trijaža

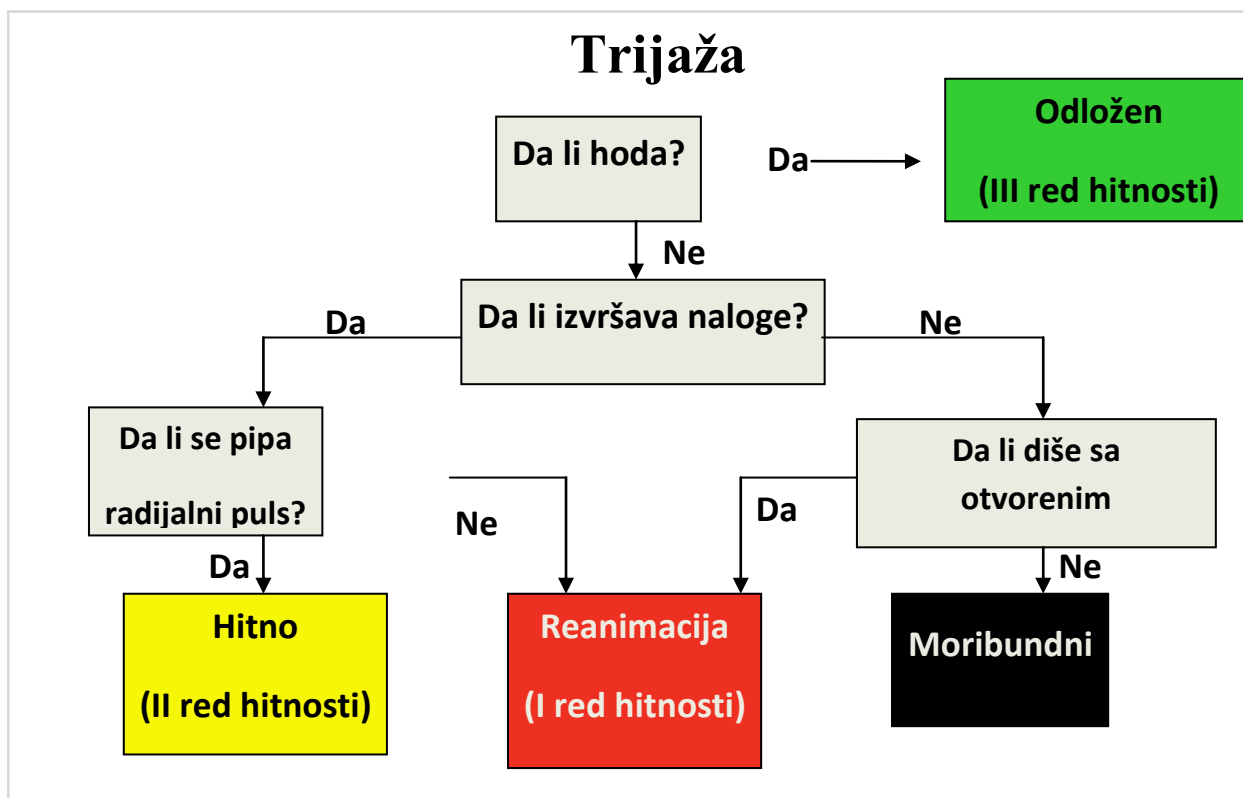
Šema trijažne odluke po prioritetu deli trijažu u tri koraka. Oni bi trebalo da pomognu u donošenju odluke kada je najbolje transportovati pacijenta do dostupnog trauma-centra:

1. Fiziološki kriterijumi
2. Anatomske kriterijumi
3. Mehanizam povređivanja (kinematika povrede) <sup>29</sup>

Postupajući po ovoj šemi rezultati trijaže su mnogo bolji nego ako je se ne držimo. Ako su povrede teške, dovode do kontinualnog krvarenja ili uzrokuju nekoliko mogućih uzroka krvavljenja, spasilac mora da transportuje pacijenta na mesto gde

će mu najstručnije i u najkraćem mogućem roku biti pružena pomoć Centra nivoa I<sup>30</sup>.

Šema 1. Trijaža na terenu u uslovima masovnog povređivanja<sup>31</sup>



### 1.9. Modeli hospitalnog lečenja

Kao najbolji model hospitalnog lečenja teško povređenih pokazao se sistem nivoa centara od I-IV, koji uz dobru prehospitalnu organizaciju obezbeđuju maksimalnu efikasnost u lečenju, smanjuju invaliditet i mortalitet, rasterećuje centre nivoa I i II koji treba da se bave lečenjem najugroženijih pacijenata<sup>32</sup>. Ovim se postiže veće preživljavanje u svim kategorijama, pa i u grupi onih koji po skorovima imaju minimalne šanse da prežive. Treba napomenuti da je na povećano preživljavanje uticalo i formiranje specijalizovanih trauma-timova lekara raznih specijalnosti, doktrinarnog pristupa, formiranje protokola lečenja i tehnološki razvoj u sferi dijagnostike i lečenja<sup>33</sup>.

Prema podacima Humboldt instituta u Berlinu fatalne povrede u saobraćaju su zastupljene u 39,9%, sa znatnom prevalencom muškog pola (51,4%), dok su

povrede u kući na drugom mestu, sa prevalencom ženskog pola. Treću veliku grupu čine povrede na radu. Nažalost, sve je veći broj povređenih u masovnim nesrećama izazvanim terorističkim akcijama <sup>34</sup>.

### **1.10. Hirurški pristup politraumatizovanom pacijentu**

Potpuni fizički pregled se vrši uključujući analizu ranijih laboratorijskih rezultata i radiografija. Ovo podrazumeva potpuno skidanje odeće pacijenta, što radi trauma sestra kako napreduje zbrinjavanje pacijenta. Rezultati mogu da odrede prioritete lečenja i da usmere dalja istraživanja. Ako pacijent do tada nije adekvatno oživljen, ABC se prekontrolira (nastavljajući alfabet G=go back to the beginning). Najčešći razlozi za loš odgovor na oživljavanje su neprimećena kardio tamponada, odloženi tenzioni pneumotoraks ili neprimećeno retroperitonealno krvavljenje<sup>35</sup>. Ako i dalje nema odgovora, treba zatražiti drugo mišljenje, ako je moguće, iskusnog trauma hirurga (H=help).

Održavanje krvnog pritiska se postiže u početku sa kristaloidima, a zatim sa krvlju O u hitnim situacijama i određenom krvnom grupom kad god je moguće. Davanje kristaloida i upotreba krvi grupe O se pokazalo efikasnim. Rast hematokrita iznad 30% nema fiziološke koristi za pacijenta<sup>36</sup>. Tečnosti, krv i kristaloidi, korišćeni u oživljavanju pacijenta, moraju biti zagrejani da bi se sprečio negativan efekat na unutrašnju temperaturu tela, što bi dovelo do negativnih efekata na koagulacioni status i kontraktilnost miokarda. Sve dok se održava odgovarajući krvni pritisak u kombinaciji sa ventilatornom podrškom, mogu da se izvede dijagnostičke procedure. U mnogim primerima, torakalna drenaža, postavljanje pneumatskih antišok pantalona ili perikardiocenteza može da bude potrebna za ponovo uspostavljanje normalnog krvnog pritiska. Jedna randomizirana studija, međutim, nije identifikovala dobre efekte antišok pantalona kod preživljavanja, cene lečenja, ili dužinu boravka u bolnici hipotenzivnih bolesnika<sup>37</sup>. Rutinski trauma pregled pri prijemu zahteva anteroposteriornu radiografiju grudnog koša, lateralni snimak cervikalne kičme do gornje ivice T1 i anteroposteriorni radiogram karlice. Ako se pokaže da je i uz odgovarajuću nadoknadu teško održati pritisak, treba da se izvede abdominalna peritonealna lavaža za identifikaciju intraabdominalnog

krvavljenja. Ako je krvni pritisak stabilan u umerenom opsegu, abdominalni ultrazvuk ili CT može biti izuzetno koristan za uspostavljanje dijagnoze povrede jetre ili slezine, viskus rupture, ili renalne povrede<sup>38</sup>. CT je naročito koristan kod pacijenata sa povredom glave ili kičmene moždine, hematurijom ili frakturom karlice. U komparativnoj studiji ove dve tehnologije, peritonealna lavaža se pokazala kao pouzdan metod za detekciju krvavljenja. Kada se koristi kao dijagnostički manevar kod pacijenata sa frakturom karlice, zabeleženo je da dijagnostička peritonealna lavaža ima pozitivnu prognostičku vrednost od 98% i negativnu prognostičku vrednost od 97%<sup>39</sup>.

U prisustvu povrede glave, lica ili povrede cervikalne kičme i CT glave mora da se izvede tokom ove faze da bi se odbacilo prisustvo intracerebralne povrede. Plain radiografija celokupne kičme (anteroposteriorni i lateralni pogled celokupne cervikalne, torakalne i lumbalne kičme, centriran na odgovarajući pršljen - C3, T6 i L3 sa otvorenim ustima) treba da se pribave u ovoj fazi, ako je potrebno. Odgovarajuće indikacije bi bile već dijagnostikovana fraktura kičme, pacijent bez svesti koji ne može da bude adekvatno pregledan i mehanizam povrede (npr. udarac pri velikoj brzini)<sup>40</sup>. Ako se krvni pritisak pacijenta ne održava unutar odgovarajućeg opsega u svakom trenutku, nema indikacije za dalje dijagnostičke procedure i pacijent mora da pređe u drugu fazu lečenja. Jedna randomizirana studija je dovela u pitanje ponovno uspostavljanje krvnog pritiska pacijenta sa penetrantnom traumom i velikim gubitkom krvi, kada se ovaj algoritam lečenja primeni pre početka hirurškog zbrinjavanja krvavljenja. Nije jasno da li ovi nalazi mogu da se generalizuju na pacijente sa tupom traumom; većina relevantnih stručnjaka smatra da treba nastaviti princip uspostavljanja normalnog krvnog pritiska što je brže moguće kada je u pitanju trauma<sup>41</sup>.

### **Neodložna hirurgija**

Tokom ove faze lečenja pacijent se odvodi u operacionu salu. Ovde se izvode najmanje invazivne hirurške procedure spasavanja života. Kako hirurzi postaju sve iskusniji i sigurniji na polju laparaskopskih i torakoskopskih intervencija, a tehnologija sve razvijenija, raste uloga minimalno invazivne hirurške dijagnostike i

terapije u teškoj traumi. Kritike metode odnose se na potencijalne kardiopulmonalne probleme vezane za pneumoperitoneum<sup>42</sup>, kao i na nemogućnost direktne vizualizacije tankog creva i eksploraciju šupljih organa palpacijom koju tradicionalni hirurzi preferiraju. Međutim, činjenica je da hirurg iskusan u laparoskopiji može učiniti adekvatnu eksploraciju abdominalne šupljine. Laparoskopija se sve više razvija i na polju terapije, odnosno hirurških intervencija. Već su usavršeni instrumenti za ligiranje krvnih sudova, suture creva, reparaciju defekata mezenterijuma i fascije i plasiranje abdominalnih drenova. Takođe, opisani su slučajevi reparacije laceracije želuca i povrede dijafragme klipsevima i Mash-om. Postoje specifičnosti koje se odnose na laparoskopiju u teškoj traumi. Intraabdominalni pritisak kreiranog pneumoperitoneuma ne sme biti viši od 10-12mmHg, ne sme se insistirati na dugotrajnom Trendelenburgovom i anti-Trendelenburgovom položaju<sup>43</sup>, pacijent sa sumnjivom centralnom povredom jetre, kontuzijom srca i stariji od 65 godina nisu pogodni za ovu metodu, uz ostale poznate kontraindikacije<sup>3</sup>.

Mnoge tehnike opisane u laparoskopskoj hirurgiji traume mogu se primeniti i na grudni koš. Torakoskopija je odličan metod za vizualizaciju naročito desne hemidijafragme, koja je teže dostupna laparoskopu. Takođe, pogodna je za eksploraciju, pražnjenje velikih hematoma, zatvaranje perifernih rascepa pluća i evakuaciju manjih devitalizovanih delova plućnog parenhima. Prednost torakoskopije je tačna i brza dijagnostika i postavljanje drenova na tačno određena mesta. Kod kombinovanih torakalnih i abdominalnih povreda, kao i kod torakoabdominalnih, treba uraditi i torakoskopiju i laparoskopiju, koje se mogu učiniti u istom aktu<sup>44</sup>. Minimalno invazivna hirurgija u multiploj traumi smanjuje dodatnu traumu, kao rizik nastanka abdominalnog i torakalnog kompartment sindroma, koji je kod ovih pacijenata relativno čest, a opterećen velikim mortalitetom, i do 40%.

Kao što je ranije navedeno, ekstremno nestabilni pacijent kome adekvatni sistolni krvni pritisak (kapilarna perfuzija distalnih delova ekstremiteta i urinarni output od 30ml/h) nije uspostavljen mogu biti premešteni u operacionu salu pre izvođenja svih dijagnostičkih procedura. U retkim okolnostima, velike hirurške

procedure mogu biti izvedene u jedinici intenzivnog lečenja, što je tipično za torakotomiju za otvorenu masažu srca<sup>45</sup>. Ovaj manevar je, međutim, generalno bio uspešan samo kod penetrantne trauma, a njegove indikacije kod tupe trauma su diskutabilne.

Većina pacijenata koji se dovedu u operacionu salu su već intubirani i postavljeni na respirator, sa dve intravenozne linije i urinarnim kateterom. Ako nije bilo odgovarajuće prilike za pribavljanje jasnog radiograma lateralne cervikalne kičme sve do C7 smatra se da je došlo do frakture cervikalne kičme i mora da se postavi čvrsta cervikalna kragna. Endoskopski asistirana intubacija, može da bude indikovana<sup>46</sup>.

U mnogim slučajevima žrtve traume imaju pun želudac ili su uneli alkohol u proteklih osam sati i to se mora uzeti u obzir za sve žrtve koje su dovedene u operacionu salu neintubirane.

Trauma anesteziolog će generalno izabrati intravenozne i inhalacione agense brzog dejstva sa paralizujućim lekovima za pacijente sa višestrukim povredama. Većina life-saving operacija u ovoj fazi se izvodi zbog krvavljenja. Ovo podrazumeva laparotomiju za povrede slezine, jetre ili renalnog parenhima, ili torakotomiju za povrede aorte, vene cavae ili pulmonarnih sudova. Penetrantna trauma rezultuje povredama istih struktura ali tipovi lezija se razlikuju u zavisnosti od vrste projektila. Neurohirurške procedure za dekompresiju zbog impresionih fraktura lobanje ili subduralnog hematoma su takođe indikovane u ovoj fazi i mogu biti izvedene zajedno sa abdominalnim ili torakalnim procedurama<sup>47</sup>. Retko se dešava da tekuće krvavljenje usled povrede arterije ekstremiteta zahteva vaskularnu intervenciju zajedno sa stabilizacijom frakture od strane ortopeda.

Stabilizacija femoralnih fraktura i fraktura karlice prevenira respiratornu insuficijenciju zbog moguće plućne embolije kod tupe trauma. Zbog toga, nakon uspostavljanja kontrole nad krvavljenjem usled ovakvih fraktura, frakture femoralnog šafta i nestabilne povrede karlice treba da budu stabilizovane u toku inicijalne hirurške intervencije.



Ortopedske povrede tibije, stopala, članka i gornjih ekstremiteta koje ne ugrožavaju pacijenta mogu da sačekaju do sledeće faze tretmana. Međutim, ako je pacijent hemodinamski stabilan, sve otvorene i dislocirane frakture femoralnog ili talarnog vrata treba da se tretiraju pod inicijalnom anestezijom.

Pažnju je potrebno usmeriti ka održavanju telesne temperature, zato što hipotermija (koja može biti prisutna zbog izlaganja na mestu nesreće i upotrebe nezagrejanog fluida pri oživljavanju) ima pogubne efekte za kardiokontraktilitet, koagulacionu funkciju i metabolizam lekova. Tokom ove faze tretmana potrebno je uzeti u obzir opštu ozbiljnost povrede, starost pacijenta, premorbidni nutritivni status, kao i sveopšte zdravstveno stanje pacijenta. Zbog toga su razvijeni mnogi sistemi trauma-skoringa, kako bi se doprinelo prognoziranju kod pacijentata sa višestrukim povredama i da bi se pomoglo u istraživanju problema politraume<sup>48</sup>. Ovi sistemi uključuju i triadni indeks (T1), Abbreviated Injury Scale (AIS) i Injury Severity Score (ISS)<sup>4</sup>. ISS je nastao iz AIS-a i danas se najšire primenjuje. U ovoj skali, vrednovanje ozbiljnosti povrede se primenjuje na svaku povredu u okviru sistema organa i rezultati se kvadriraju i sabiraju. Generalno stanje i starost pacijenta se u ovakvom sistemu ne mogu uzeti u obzir, ali je demonstrirano da je LD za starosnu grupu od 15-44 godina ustvari ISS kod ljudi od 40 godina; za pacijente od 45-64 godina, on je 29; i za starije od 65 je 20. Ova informacija se mora uzeti u obzir tokom hitnih operacija. Kao primer možemo uzeti ozbiljnu povredu tibije (u sudarima) povezane sa ISS vrednosti 40 kod 19-ogodišnjeg motocikliste koju treba tretirati debridmentom i primenom eksternog fiksatora, dok se takva povreda kod 70-ogodišnje osobe sa ISS vrednosti 40, treba tretirati hitnom amputacijom ispod kolena. Ovo ilustruje važnost komunikacije od strane ortopeda sa opštim hirurgom u ovoj fazi tretmana <sup>49</sup>.

### ***Stabilizacija***

Ciljevi ove faze brige za pacijente sa višestrukim povredama i procedure koje se naknadno izvode, u velikoj meri zavise od stanja pacijenta pre ulaska u fazu neodložne hirurgije.

Ako je tokom oživljavanja održavan stabilan krvni pritisak ostaje mnogo manje dijagnostičkog posla u ovoj fazi nego da je pacijent odmah prebačen u operacionu salu. Claudi i Mayers su istakli da ciljevi ove faze tretmana treba da uključe uspostavljanje stabilne hemodinamike, oksigenacije i perfuzije organa, funkcije bubrega i tretiranje krvavljenja<sup>50</sup>.

Ova faza tretmana počinje nakon faze neodložne hirurgije i nakon što se inicijalni tretman šoka pokazao efektivnim. To može trajati satima i danima. Tokom ove faze sve otvorene rane je potrebno optimalno tretirati, a sve frakture zbrinuti. Ova faza terapije se sprovodi u jedinici za intenzivnu negu pod stalnim nadzorom trauma-hirurga.

U mnogim slučajevima specijalista za intenzivnu negu koji je upoznat sa evaluacijom i tretmanom pacijenata sa traumom će preuzeti stabilizaciju<sup>51</sup>. Cilj je da se pacijent brzo stabilizuje kako bi se sprečilo dalje oštećenje i kako bi se pacijent pripremio što je pre moguće za povratak u operacionu salu za ostale procedure.

Zbrinjavanje šoka ostaje prioritet i nastavlja se u fazi stabilizacije. Klinički znaci kao što su boja kože, temperatura, puls i krvni pritisak se pažljivo prate i koriste kao pokazatelji ozbiljnosti šoka. Kod mlađih pacijenata klinički znaci mogu biti nepouzdati; gubitak do 20% krvi ne mora biti povezan sa promenama u kliničkim pokazateljima.

Znaci ozbiljnog šoka, gubitak 40% krvi, su tahipnea, tahikardija, hipotenzija i metabolička acidoza. Šok mora biti brzo tretiran kako bi se izbeglo otkazivanje organa<sup>52</sup>. Pacijenti sa produženim stanjem šoka moraju biti pažljivo posmatrani u slučaju kompartment sindroma, koji može nastati čak i u nepovređenim sistemima organa (npr. nepovređenim udovima).

Kod uspostavljanja stabilne hemodinamike uobičajena sredstva za praćenje su centralne linije, koje često uključuju Swan-Ganz katetere za merenje pritiska u pulmonarnim arterijskim kapilarnim spojevima i kardijalnog output-a, arterijske linije (kontinualno merenje arterijskog krvnog pritiska i pristup višestrukim

gasnim uzorcima arterijske krvi) i urinarni kateter. Odgovarajuća terapija za zamenu kristaloida i koloida se bira na osnovu fizioloških parametara kao i čestih merenja hematokrita, nivoa gasa arterijske krvi, urinarnog output-a, kardijalnog output-a i pritiska arterijske krvi. Urinarni output može biti nerealno povećan kada se pacijentu daje kontrastni agens zbog radiografskih ispitivanja, čineći ovu meru perfuzije organa nepouzdanom <sup>53</sup>.

Mixed-venous saturacija kiseonikom je posebno korisno sredstvo, zato što je ona mera prosečnog snabdevanja glavnih organa kiseonikom. Promene u ovoj meri ne reflektuju direktno promene u kardijalnom outputu (direktno mereno Swan-Ganzovim kateterom kao dopunska mera), ali su dobri indikatori za adekvatnost metoda oživljanja. Mixed-venous saturacija kiseonikom na nivou od 70% ili blizu i gasovi arterijske krvi sa baznim deficitom od 5mEq/L ili manje znači da je snabdevanje kiseonikom jednako njegovoj potražnji, te da je oživljavanje pacijenta bilo adekvatno. Za mnoge žrtve taume u ovoj fazi je potrebna kontrolisana ventilacija. U ovoj fazi potrebno je da hirurg pažljivo prati pacijenta, naročito onog sa torakalnom traumom ili onog u koga se očekuje abdominalni kompartment (npr. posle abdominalne operacije). Potrebno je svakodnevno pratiti radiografiju grudnog koša, imajući u vidu, između ostalog, da mogu postojati previđene frakture rebra, koje mogu uzrokovati fatalni hematotoraks ili pneumotoraks<sup>54</sup> kod ovih pacijenata. Adekvatna renalna funkcija obezbeđuje se održavanjem tenzije i urinarnim outputom. Davanje diuretika treba da bude ograničeno. Krvavljenje u ovoj fazi je najčešće izazvano hemodilucijom i slomom koagulacionih mehanizama. Kad god je moguće, potrebno je na svakih 8-10 jedinica krvi dati pet jedinica trombocita. DIC se najbolje tretira preventivno, jer je izrazito teško učiniti konverziju kod već nastalog poremećaja <sup>55</sup>.

Duboka venska tromboza je česta u pacijenata sa teškom traumom. Neke studije ukazuju na incidencu oko 55%. Povrede koje su najčešće udružene sa dubokom venskom trombozom su povrede kičmene moždine, karlice, femura i tibije. Incidenca plućne embolije je deset puta veća kod politraumatizovanih sa frakturom karlice nego u onih bez (2% vs. 0,2% ). Duplex ultrazvuk dubokih vena pokazao je senzitivnost od 100% i specifičnost od 97% i preporučuje se za svakog

politraumatizovanog sa rizikom od nastanka duboke venske tromboze. Profilaksa je neophodna za svakog pacijenta sa teškom traumom i najbolje se izvodi niskomolekularnim heparinskim fraktantima. Naročito je potrebno naglasiti značaj profilakse za pacijente koji očekuju još neku hiruršku intervenciju, čak i ako su mobilisani. Kada pacijent bude mobilisan i hirurške intervencije završene, potrebno ga je još neko vreme zadržati na oralnim antikoagulantima, do prestanka imobilizacije ekstremiteta i pune mobilnosti. Kod pacijenata sa proksimalnom venskom trombozom (incidenca oko 15%) koji zahtevaju opsežne operacije karlice, femura i acetabuluma, potrebno je pre hirurške intervencije plasirati cava-filter<sup>55</sup>.

### ***Odložene intervencije***

Kod velikog broja politraumatizovanih, naročito ako su imali povrede koje ugrožavaju život u momentu prijema, potrebne su odložene hirurške intervencije radi zbrinjavanja povreda sa manjim prioritetom, previđenih povreda, kao i rekonstruktivne operacije<sup>56</sup>. Takođe, kod izvesnog broja ovih pacijenata nameće se potreba za hirurškim intervencijama nastalim zbog komplikacija teške trauma (krvavljenje iz gornjih partija GIT, abdominalni kompartiment itd.). Neobično je važno da pacijent što je moguće brže uspostavi pasažu i da se započne digestivni unos<sup>57</sup>. Dvanaest sati posle inicijalnog zbrinjavanja većina politraumatizovanih je spremna da bude podvrgnuta potrebnim hirurškim intervencijama. U ranom hospitalnom lečenju treba tragati za previđenim povredama (kontuzija miokarda, kontuzija pankreasa, povrede šupljih intraabdominalnih organa, frakture rebara i ostalih kostiju, laceracije i posekotine koje treba zbrinuti itd.).

Lečenje politraumatizovanih bolesnika je multidisciplinarna aktivnost<sup>58</sup>, tako da hirurški i anesteziološki aspekti nisu odvojeni i pravi je primer intradisciplinarnog pristupa, kako u pogledu lečenja, tako i u pogledu istraživanja.

### **1.11. Skoring sistemi**

Procenjivanje stepena obolelosti organizma predstavlja jedan od osnovnih postupaka u medicinskoj praksi. Složenost intenzivnog lečenja i materijalni

troškovi zahtevaju objektivniju procenu bolesnikovog stanja i njegove prognoze, pa je s toga u poslednjih dvadesetak godina došlo do razvoja različitih scoring sistema, koji tu procenu olakšavaju. Skor sistemi su postali naročito primenjivi u oblasti traume, zbog potrebe za utvrđivanjem tačnih parametara za trijažiranje bolesnika. Ti parametri su neophodni iz razloga što se odluka o upućivanju povređenog donosi na terenu, bilo od strane paramedicinskog osoblja ili u reanimacionoj ambulanti, od strane jednog lekara, najčešće bez konsultacije sa lekarima drugih profila zbog nedostatka vremena <sup>59</sup>.

Politraumatizam je interesantan za skor studije, naročito zbog toga što su povrede organa, najčešće više organa odjednom, mada anatomske vrlo jednostavne, ipak funkcionalno mnogo kompleksnije, jer izazivaju poremećaje praktično celog organizma.

Procenjivanje bolesnikovog stanja na osnovu scoring sistema podrazumeva svrstavanje bolesnika u velike grupe, a nakon toga, na osnovu računskih metoda, moguće je izvesti zaključke o bolesnikovom stanju, mogućim komplikacijama, ishodu lečenja i na kraju, moguće je planirati vrstu i stepen lečenja. Pored svih prednosti koje pruža, upotreba scoring sistema ipak ima i niz ograničenja, u koje spadaju različiti tehnički problemi <sup>60</sup>.

Stepen pouzdanosti primene ovih sistema još uvek nije apsolutan. Neophodno je istaći i etički aspekt skorovanja, jer čvrsto pridržavanje rezultata<sup>61</sup> dobijenih skorovanjem može da dovede do pogrešne procene ishoda lečenja, samim tim nekad i do neadekvatnog lečenja, a posledica toga mogu biti i fatalne greške u lekarskom pristupu bolesniku.

Kod politraumatizovanog bolesnika, skorovanje podrazumeva procenu svih organa i sistema, što sve zajedno na kraju kao rezultat ima procenu ishoda lečenja bolesnika. Izbor skor sistema koji će se primeniti zavisi od tipa povrede organa i sistema organa, odnosno zavisi od kliničke potrebe <sup>62</sup>.

Knaus i Nystrom su utvrdili da se ovakvim načinom pregleda bolesnika dobijaju podaci o:

- proceni ishoda lečenja
- proceni stanja bolesnika u trenutku ispitivanja
- sakupljanju relevantnih podataka u vezi bolesnika i utvrđivanje kretanja toka bolesti
- prikupljanju podataka za bazu podataka i istraživanja <sup>63</sup>

**Procena ishoda lečenja:** Primarni interes kliničara predstavlja procena ishoda lečenja, jer se na osnovu nje vrši planiranje lečenja bolesnika. Osnovni kriterijum koji se koristi za tu procenu je stepen bolničkog mortaliteta od povreda istog tipa, a nekada se kao kriterijum uzima i kvalitet života nakon takvih povreda.

**Procena stanja bolesnika u trenutku ispitivanja:** Klinička procena stanja bolesnika vrši se na osnovu subjektivnih kliničkih procena i promenljivih objektivnih parametara dobijenih dijagnostičkim procedurama. Najpogodniji za to su skor sistemi koji kombinuju te podatke, pa se na osnovu njih vrši statistička analiza. Odličan primer za to su scoring sistemi iz grupe APACHE<sup>64</sup>. Varijable koje se u ovim sistemima koriste, dobijene na osnovu kliničkih procena i laboratorijskih rezultata, unose se u formulu za izračunavanje APACHE II i III, zavisno od stepena težine bolesnikovog stanja. Za teže bolesnike je mnogo osetljiviji APACHE III.

Podaci za ovu vrstu izračunavanja trebalo bi da budu dostupni u svakom momentu kada se skor određuje, što je u zdravstvenim centrima manjeg obima često nemoguće, pa to predstavlja potencijalni problem kada je primena ovih sistema u pitanju. Određene laboratorijske analize trebalo bi više puta u toku dana ponoviti, kako bi se u formulu za izračunavanje unela najlošija, a za to nekada ne postoje uslovi <sup>60,65</sup>.

Za procenu stanja bolesnika i planiranje terapijskih postupaka kod kritično obolelih, najidealnija bi bila primena terapijskih skorova, ali na žalost, ni taj sistem nije savršen, s obzirom na različitost terapijskih mogućnosti u različitim bolnicama. Bolesnik sa politraumom u tehnološki visoko razvijenoj bolnici bio bi tretiran na potpuno drugačiji način nego kada bi se nalazio u bolnici skromnijih dijagnostičkih i terapijskih potencijala <sup>66</sup>.

Eventualno postojanje hroničnih bolesti, odnosno prethodno zdravstveno stanje pacijenta ima ogroman uticaj na ishod lečenja traumatizovanog i zbog toga su razvijeni i scoring sistemi koji podrazumevaju procenu fizioloških rezervi pojedinih organa i sistema. U najvećem broju slučajeva veoma je teško proceniti stepen oštećenosti nekog organa hroničnim procesom zbog prisustva akutnih poremećaja istog organa u okviru generalizovanih poremećaja organizma kritično obolelog.

Neki scoring sistemi kao varijablu uzimaju i godine obolelog, ali zbog kompleksnosti odnosa između starosti bolesnika i fizioloških rezervi organizma, ona se ne može potpuno bezuslovno uzeti u razmatranje <sup>67</sup>.

**Skupljanje podataka:** Ova faza je veoma važna i podrazumeva prikupljanje relevantnih podataka radi dobijanja dovoljno informacija, na osnovu kojih se može odrediti stepen težine oboljenja i trend kretanja kliničkog toka. U okviru nje utvrđuju se relevantni standardi na osnovu kojih je moguće odrediti stanje svakog individualnog bolesnika, odnosno adekvatna terapija. U okviru ove faze vrši se poređenje sa podacima prikupljenim od drugih bolesnika obolelih od iste bolesti, a koji se nalaze sačuvani u banci podataka kompjuterskih sistema. Na osnovu ovakvih poređenja, moguće je, sa manjom ili većom sigurnošću, pretpostaviti tok kretanja bolesti svakog individualnog bolesnika, kao i verovatne medicinske komplikacije koje mogu nastati u toku lečenja <sup>65,68</sup>.

Ova faza podrazumeva i dopunu banke podataka novim podacima dobijenim u toku lečenja novih bolesnika, naročito u slučajevima kod kojih se tok bolesti razlikuje od toka bolesti pacijenata, čiji su podaci već uneti u kompjuter. Na taj način se vrši kalibracija podataka, standardi se menjaju, a baza podataka postaje kompletnija i omogućava egzaktnije analize za naredne slučajeve.

Bilo bi poželjno da bolesnici čije se stanje podvrgava skor ispitivanju po opštoj patologiji što više liče na bolesnike čiji su podaci već korišćeni za izradu standarda, jer u koliko to nije slučaj, rezultati mogu biti nerelevantni<sup>69</sup>. Veoma važan faktor za validnost testiranja je i vreme skorovanja, a ono najčešće zavisi od trenutka prijema pacijenta u jedinicu intenzivne terapije. U koliko je taj prijem odložen, jer

je na primer bolesnik lečen na odeljenju, rezultat skorovanja može da inicira stvaranje mnogo bolje slike o stanju pacijenta.

**Prikupljanje podataka za bazu podataka:** Poređenjem podataka iz baze podataka, sa podacima dobijenim kliničkim pregledom konkretnog bolesnika, dobijaju se podaci o stanju bolesnika, toku bolesti i predviđenom mortalitetu.

Postoji nekoliko načina da se dođe do podataka o ishodu bolesti, ali se ni jedan od njih ne može prihvatiti kao apsolutan <sup>60</sup>.

**Prvom metodom** se vrednost skora definiše na osnovu jednog ili više parametara preko tzv. kritične tačke. Vrednosti skorova koje pokazuju vrednosti više od te tačke, po ovoj metodi, ukazuju na fatalni ishod lečenja, dok vrednosti ispod te tačke ukazuju na preživljavanje. Standardan metod za utvrđivanje kritične tačke je određivanje vrednosti skora pri kojoj 50% bolesnika letalno završi<sup>70</sup>. Ovaj metod ne može da bude vodič u odlučivanju o daljem toku lečenja i o tome da li nastavljati sa intenzivnom terapijom ili ne, jer se dobija na osnovu ograničenog broja podataka, pa se ne može smatrati pouzdanim.

**Drugi metod** vrednovanja podrazumeva određivanje mnogo različitih kritičkih tačaka za pojedine, sasvim različite parametre, koje se zatim grafički prikazuju, a daljim povezivanjem tačaka formira se tzv. "demarkaciona linija" za različite vrste patoloških stanja. Polje iznad "demarkacione linije" označava preživljavanje, a polje ispod nje letalan ishod.

**Najbolji metod je verovatno grafičko ukrštanje opserviranog i predviđenog mortaliteta.** Ovaj metod pruža informaciju o kalibrisanju sistema, odnosno o tome koliko su blizu opservirani i predviđeni mortalitet, a takođe nam pruža i informaciju o jasnom odvajanju preživelih i umrlih, što se prikazuje tzv. "diskriminacionom granicom". Opservirani i pretpostavljeni mortalitet mogu se dalje kvantitativno porediti statističkim testovima <sup>71</sup>.

Sistem skorova predstavlja pokušaj objektivizacije procene stanja teško povređenih i kritično obolelih i sastoji se u bodovanju (kvantifikaciji) vitalnih funkcija.



Prehospitalni sistem skorova omogućava, pored ostalog, donošenje odluke da li zaobići regionalni centar prilikom transporta povređenog ili ne. Ovakva odluka je od presudnog značaja za definitivni ishod lečenja politraumatizovanog pacijenta a ima i dalekosežne etičke, medicinske, forenzičke i finansijske posledice <sup>66,72</sup>.

Uvođenje jedinstvenih sistema skorova imalo je u SAD za posledicu smanjenje smrtnosti, za 5 godina po uvođenju, sa 71% na 19%, u grupi u kojoj se smrt mogla sprečiti.

Loša procena stanja pacijenta ima za posledicu da 27-50% politraumatizovanih, koje je uspešno mogao da leči regionalni centar, stiže u centre nivoa I i II, dok sa druge strane, 10-40% pacijenata kojima je potrebno lečenje na najvišem nivou nikada ne stigne u centar nivoa I <sup>73</sup>.

Po Grandu svrha scoring-sistema se može sumirati u 5 tačaka:

1. Određuje težinu povrede, pomaže u trijaži i neposrednoj pomoći
2. Predviđa ishod lečenja, morbiditet i mortalitet
3. Ocenjuje i standardizuje lečenje (u okviru jednog centra i između centara) i obezbeđenje kvaliteta
4. Ocenjuje i utvrđuje vrednost novih metoda i istraživanja
5. Identifikuje i koriguje problem; olakšava epidemiološko proučavanje <sup>74</sup>

Uslovi da bi jedan skor mogao biti prihvaćen kao validan su:

- objektivnost kriterijuma
- reproduktibilnost
- praktičnost
- visoka verovatnoća predviđanja <sup>59,73</sup>

## **VRSTE SKORING SISTEMA**

Scoring sistemi se dele na anatomske, fiziološke i kombinovane (anatomsko-fiziološke).

Anatomski skorovi su nepogodni i nepouzdati, naročito kod prijema pacijenata u trauma centar, jer se baziraju samo na vidljivim povredama<sup>75</sup>. Oni se tek retrospektivno kompletiraju, nakon obavljenih rentgenskih i drugih dijagnostičkih procedura, a često su kompletni tek nakon završene obdukcije.

Skoring sistemi bazirani na fiziološkim parametrima (krvni pritisak, puls, motorni odgovor, frekvencija respiracija i sl.) mnogo su podesniji za odlučivanje o inicijalnom tretmanu politraumatizovanih pacijenata <sup>76</sup>.

Dugotrajno korišćenje skoring sistema je pokazalo da su oni valjani jedino ako je osoblje dobro obučeno za unošenje tačnih podataka u tabelu, ako se ispravno vodi i čuva dokumentacija i ako je kvalitetan nalaz sudsko-medicinske ili patološke obdukcije<sup>77</sup>.

Za inicijalnu evaluaciju traumatizovanih pacijenata u prehospitalnom i hospitalnom periodu najčešće se primenjuje sledeći skoring sistemi:

### **1. *Anatomski***<sup>78</sup>

- AIS (Abbreviated Injury Scale) - skraćena skala povrede
- ISS (Injury Severity Scale) - skor težine povrede

### **2. *Fiziološki***

- PHI (Prehospital Index) - prehospitalni indeks
- GCS (Glasgow Coma Scale) - Glazgov koma skala
- TS (Trauma Score)
- RTS (Revised Trauma Score) - revidirani trauma skor
- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)
- SOFA (Sequential Organ Failure Assesment)
- MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)
- MOF (Multiple Organ Failure)

### **3. *Kombinovani anatomsko-fiziološki*** <sup>78, 81</sup>

- TTR (Baxt Trauma Triage Rule, eng.)

- TRISS (Trauma score - Injury Severity Score)
- OIS (Organ Injury Scaling)
- ASCOT (A Severity Characterization Of Trauma)

#### **4. Skorovi za evaluaciju ishoda lečenja** <sup>79, 81</sup>

- GOS (Glasgow Outcome Score)
- HASPOC (Hannover Score for Polytrauma Outcome) <sup>77, 80</sup>

### **1.12. Citokini**

Citokini su sekretorni proizvodi ćelija imunog sistema. Po sastavu su glikozilirani proteini male molekulske mase. Citokine izlučuju limfociti, monociti, makrofagi, fibroblasti itd. Deluju preko receptora, gde nakon vezivanja ćeliji dolazi do transkripcije gena sa sledstvenim fenotipskim ili funkcionalnim promenama <sup>82</sup>.

Osnovne karakteristike citokina su:

- multifaktorijalnost (jedan citokin ostvaruje različite funkcije u zavisnosti od tipa ćelije za koju se vezuje);
- pleotropizam (jedan citokin može da deluje na različite tipove ćelija);
- antagonizam (jedan citokin može da inhibira dejstvo drugog);
- sinergizam (jedan citokin može da stimuliše dejstvo drugog) i
- hijerarhija (različita efikasnost i prioritet).

Na osnovu mesta delovanja citokini ispoljavaju sledeća dejstva:

- autokrino (lokalno) - ciljno mesto delovanja citokina je ćelija koja je izlučila citokin;
- parakrino (lokalno) - ciljno mesto delovanja citokina je susedna ćelija;
- endokrino (sistemska) - citokini izlučeni u cirkulaciju deluju na udaljeno mesto (ovo delovanje je dosta retko) <sup>83</sup>.

Po dejstvu citokini se dele na:

- Citokine koji stimulišu nespecifičan imuni odgovor

Produkuju ih ćelije mononuklearnofagocitnog sistema, dendritične ćelije i makrofagi, a u manjoj meri i T limfociti. Predstavnici ove grupe su IL1, 6, 10, 12, 15, 18.

- Citokine koji stimulišu specifičan imuni odgovor  
Produkuju ih dominantno T limfociti, koji prepoznaju antigen specifičan za ćelije. Najvažnji predstavnici ove grupe su: IL-2, 4, 5, 13, Interferon- $\gamma$  (INF $\gamma$ ), transformišući faktor rasta beta (TGF), limfotoksin (LT).
- Citokini koji stimulišu hematopoezu<sup>82,84</sup>  
Ova familija citokina se produkuje od strane stromalnih ćelija koštane srži, a ispoljava stimulatorni efekat na rast i diferencijaciju nezrele leukocitarne lože<sup>86</sup>

Zajedničke osobine citokina su:

- a. uglavnom deluju lokalno<sup>85</sup> (autokrino i parakrino), a retko endokrino;
- b. svoju aktivnost ispoljavaju vezujući se za specifične receptore na površini ciljnih ćelija ili tkiva ili preko ćelijske membrane;
- c. jedna ćelija može da proizvodi više citokina; različiti tipovi ćelija mogu da proizvedu isti citokin;
- d. jedan citokin može da deluje na više različitih tipova ćelija;
- e. više različitih citokina može da ispolji istu aktivnost; jedan citokin može da indukuje ili inhibira produkciju drugog;
- f. jedan citokin može da potencira ili inhibira dejstvo drugog; mogu biti pozitivni i negativni regulatori imunog odgovora;
- g. efektorske funkcije citokina su aktivacija i diferencijacija ćelija, hemotaksa i proliferacija širokog spektra ćelija<sup>85,86</sup>.

Nalaze se u tkivima koja nisu patološki izmenjena ali se i proizvode kao odgovor na receptorske stimulanse. Sekretija citokina je strogo regulisan proces te je ekspresija citokina kontrolisana transkriptivnim faktorima kao što je „nuclear factor kappa B“ (NFKappaB). Svi citokini ostvaruju svoj efekat preko visoko specifičnih receptora na površini ćelija. Gotovo svi imaju višestruku aktivnost i pokazuju multiple funkcionalne efekte na širok spektar ciljnih ćelija. Postoji veliko

prepoklapanje u biološkim aktivnostima citokina, te u slučaju nedostatka bilo kog od njih drugi u glavnom popunjavaju tu prazninu. U osnovi ove činjenice leži značaj potencijalnog terapijskog efekta citokinih antagonista i rekombinanti. Studije o efektu pojedinačnih citokinih rekombinanti nisu dale pozitivan klinički rezultat. „T-helper“ (Th) ćelije se dele po spektru citokina koje proizvode. Th1 ćelije su uključene u obrambene mehanizme u kojima su posrednici ćelije kao što su mehanizmi odbrane od intraćeliskih patogena i proizvode TNF $\alpha$ , IL-2 i interferon- $\gamma$ <sup>85</sup>. Th2 ćelije proizvode IL-4, IL-6, IL-11 i modeliraju humoralni odgovor preko B-ćelija<sup>82,85</sup>. Na polarizaciju Th ćelija utiču različiti faktori, od kojih je jedan od najznačajnijih citokini profil sredine, u kojima Th ćelije prolaze kroz proces transdiferencijacije. Tako Th1 i Th2 citokini produkti recipročno utiču jedni na druge<sup>86</sup>.

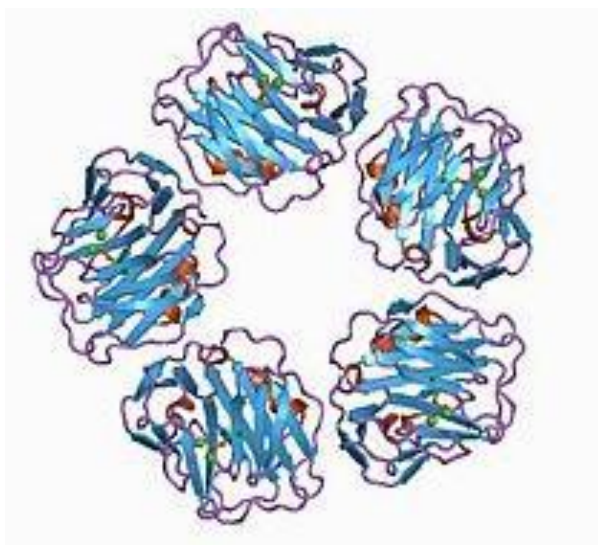
- IL1 - ograničena dijagnostička vrednost u primarnom ataku, značajan za dijagnostiku sistemskih komplikacija
- IL-6 + CRP - bolje predviđanje težine bolesti u prva 24 sata
- Simultano merenje IL-6 i lipaze - doprinosi uspostavljanju i dijagnoze i prognoze već u prva 24 sata (skorovi su upotrebljivi posle 48 sati!)
- TNF - povišenje solubilnih receptora (bez povišenja koncentracije TNF) je u korelaciji sa MOF-om i možda sa nekrozom pankreasa<sup>85</sup>
- IL-8 i IL-6 - korisniji su u prva 24 sata nego CRP! Oba dostižu peak pre CRP-a
- IL-8 - nije ispunio svih pet kriterijuma da se koristi kao marker
- IL-10 - visoka koncentracija označava umereni oblik oboljenja
- IL-11 - za sada nije marker<sup>86</sup>

### **1.13. C-reaktivni protein (CRP)**

C-reaktivni protein (CRP) je protein koji se stvara u jetri, a čija je povećana koncentracija u serumu direktno povezana sa postojećom inflamacijom u organizmu. Otkrio ga je Oswald Avery u toku studije u kojoj se ispitivao pacijente zaražene streptococcus-om pneumoniae. Zbog brzog rasta vrednosti u serumu, CRP se pokazao kao izrazito pouzdan i koristan biomarker akutnog zapaljenja.

## Struktura

Po svojoj strukturi CRP se sastoji od pet identičnih nekovalentno povezanih protomera grupisanih oko centralne pore. Svaki protomer sadrži mesto za prepoznavanje fosfokolina koje se sastoji od dva jona kalcijuma vezanih u hidrofobni otvor. Suprotnu stranu čine mesta za vezivanje C1q komplementa i Fc $\gamma$ <sup>87</sup>. Mesto za vezivanje se nalazi između protomera i centralne pore pentamera.



**Slika 1. Struktura CRP<sup>91</sup>**

Brown EA. New NIST Tool Aims to Improve Accuracy of Test to Determine Cardiovascular Disease Risk. Material Measurement Laboratory.

Office of Reference Materials. Biomolecular Measurement Division. 2017

## CRP kao inflamatorni biomarker

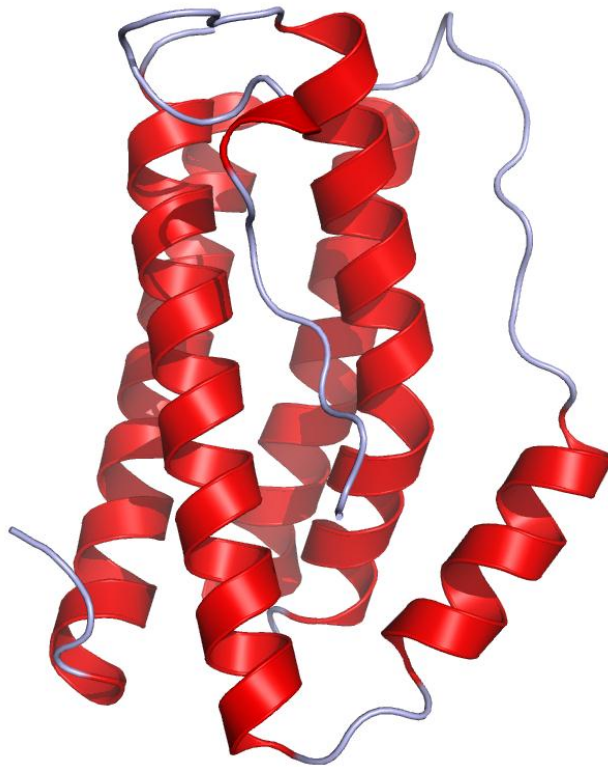
Kod zdravih ljudi nivo CRP-a retko prelazi 2 ug/ml. U nekim studijama je pokazana povezanosti lako povišene vrednosti CRP-a i nastajanja metaboličkog sindroma, tumora debelog creva i kardiovaskularnih oboljenja<sup>88</sup>. Lako povišene vrednosti CRP mogu perzistirati kod nekih hroničnih zapaljenja i nekih nezapaljenskih bolesti i genskih polimorfizama. Poznato je da u nekim slučajevima vrednost CRP-a može imati vrednosti i preko 1000 U/L, što je posledica pojave akutnog zapaljenja i pojačanog lučenja od strane hepatocita<sup>89</sup>. Akutna faza zapaljenja dovodi do povećanog stvaranja preko 40 poznatih proteina akutne faze<sup>90</sup>, dok istovremeno

rezultira smanjenjem vrednosti nekih proteina, naročito albumina. U grupu proteina akutne faze spadaju još i faktori koagulacije, proteaze, sistemi komplementa i drugi <sup>92</sup>.

#### **1.14. Interleukin 6**

IL-6 je citokin koji se stvara kao odgovor na stimulans u širokom spektru imunološki aktivnih ćelija, kao što su monociti/makrofazi, endotelne ćelije i fibroblasti. Takođe se stvara u tkivima kod eksperimentalno izazvanih zapaljenjskih procesa kao odgovor na TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Važan je u stvaranju reaktanata akutne faze od strane hepatocita i izgleda da je glavni vodič impulsa koji upravljaju njihovom sekrecijom. Nivoi IL-6 su povišeni u akutnoj posttraumatskoj fazi i koriste se kao markeri težine povrede <sup>93</sup>. Nivoi IL-6 takođe mogu pomoći u predviđanju mogućnosti sistemskih komplikacija. U ovom aspektu, IL-6 je superioran u odnosu na C-reaktivni protein (CRP) ili  $\beta$ -2 mikroglobulin, a pokazano je da raste 12-24 sata pre drugih inflamatornih markera. Kada poredimo pacijente sa sistemskim komplikacijama u odnosu na grupu bez komplikacija, produkcija IL-6 od strane mononuklearnih ćelija je mnogo viša u grupi komplikovanih<sup>94</sup>. Post-traumatski odgovor služi kao dobar model humane reakcije IL-6 i omogućuje observaciju promena u vremenu u odnosu na inicijalnu povredu. Kod pacijenata sa teškom traumom, nivoi IL-6 su viši u grupi teških u odnosu na lakše i izolovane povrede, i rastu u prvih 12 sati <sup>95</sup>.

Uloga IL-6 je u suštini dijagnostička i pomaže u ranoj proceni težine, pa i ishoda politraume. Ovo omogućava da pacijenti sa višim rizikom prođu kroz intenzivan monitoring i rano otkrivanje komplikacija<sup>96</sup>. Kako laboratorijske metode napreduju, ovo bi mogao biti idealni test za odabir pacijenata visokog rizika kojima se mogu pružiti različiti savremeni modaliteti tretmana<sup>97</sup>.



**Slika 2. Interleukin 6 <sup>98</sup>**

New IL-6 inhibitor brings ACR 50 to half of patients. 2010;  
Abstract from Phase 2 trials for ALD518.

### **1.15. Eritropoetin**

Lečenje anemije često zahteva nadoknadu krvi u različitim količinama. Prema podacima registra nemačkog Trauma udruženja (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie - DGU), 45% svih politraumatizovanih sa *injury severity* (ISS) skorom preko 16 zahteva transfuziju krvi tokom resuscitacije. Gubitak krvi može nastati zbog vidljivog krvarenja kod traume, hiruških zahvata i/ili invazivnih procedura, kao i kod flebotomije i okultnih krvarenja zbog akutne mukozne lezije ili dijalize <sup>99</sup>. Masivna transfuzija krvi, koja se definiše kao primena više od 10 jedinica koncentrovanih eritrocita, ima uticaja kako na dužinu hospitalizacije tako i na zdravstveni sistem jedne zemlje s obzirom na troškove. Takođe, ima uticaja na razvoj potencijalnih ranih i kasnih komplikacija u oko 22% bolesnika (leukopenija, hipotermija, acidoza, hiperkalemija, imunomodulacija, hemodilucija, insuficijencija organa infekcije itd.), što ima uticaja na dalji tok i ishod lečenja <sup>100</sup>.



Eritropoetin je endogeni hormon koji je dominantno poznat po tome što stimulira proliferaciju i preživljavanje eritroidnih progenitora u koštanoj srži. To je glikoprotein molekulske mase 34kD, koji proizvode intersticijske fibroblaste u bubrezima zajedno sa peritubularnim kapilarima i tubularnim epitelnim ćelijama<sup>99,101</sup>. On se takođe formira u perisinusoidnim ćelijama u jetri. S obzirom na ovo dejstvo njegova serumska koncentracija raste kao odgovor na akutnu ishemiju kao posledicu anemije, što je dokazano u objavljenim studijama. Rezultati nekih studija podržavaju dokaze da je anemija kod teško povređenih i kritično obolelih delom uzrokovana relativnom deficijencijom eritropoetina<sup>102</sup>.

Utvrđeno je da eritropoetin ima i druge kompleksne sistemske efekte van koštane srži, koji značajno utiču na preživljavanje kritično obolelih pacijenata.

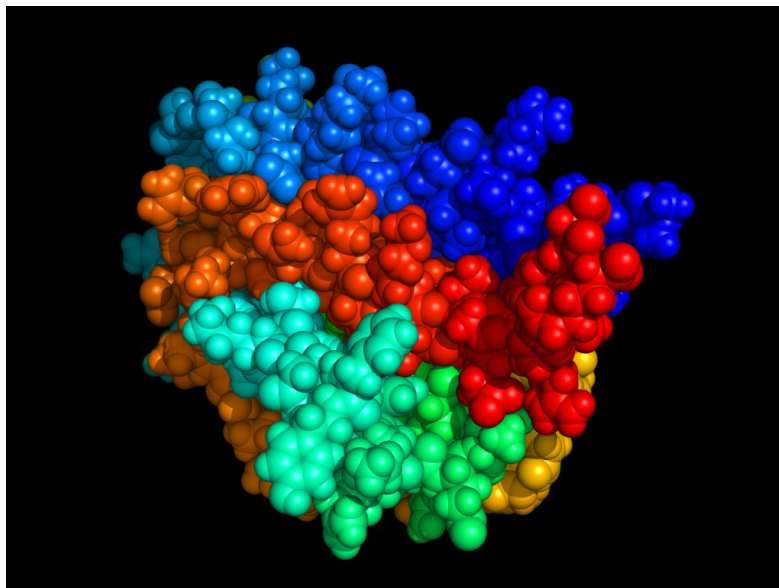
Poznato je da su u sepsi javlja periferna vazoplegija što dovodi do razvoja sistemske hipotenzije i hipoperfuzije organa. Eritropoetin dovodi do porasta koncentracije slobodnog kalcijuma u serumu glatkomišićnih ćelija zida krvnih sudova i potencira dejstvo angiotenzina II, a takođe dovodi i do aktivacije sinteze NO koji ima presorni efekat. Ovo dovodi do podizanja srednjeg arterijskog pritiska, bolje perfuzije organa, a time i bržeg oporavka<sup>99</sup>.

Eritropoetin ima i antiinflamatorni i citoprotektivni efekat. Preko antiapoptoičnog efekta limfocita stimulirana je sekrecija citokina, a pozitivan efekat na makrofage dovodi do bržeg zarastanja rana, što dokazuju eksperimentalne studijama. Neophodna su klinička ispitivanja radi potvrde postojanja ovog efekta<sup>103</sup>.

S obzirom da je u do sada objavljenim studijama pokazano da je interleukin 6 jedan od najsenzitivnijih markera za adekvatnu procenu toka i ishoda kod teško povređenih pacijenata, upravo praćenje koncentracije ovog citokina u korelaciji sa koncentracijom eritropoetina može dati validne podatke o imunomodulatornom efektu eritropoetina.

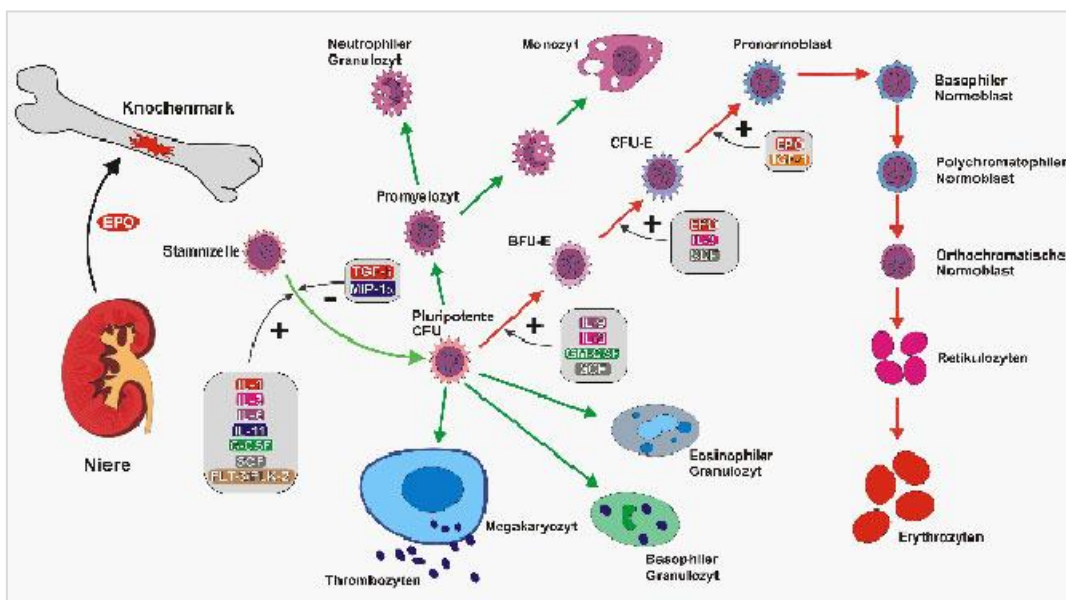
S druge strane, kod određenog procenta politraumatizovanih pacijenata ne postoji adekvatan odgovor u vidu porasta serumske koncentracije eritropoetina na anemiju, a tok bolesti je značajno teži kod ove kategorije pacijenata. Efekat nije do

kraja objašnjen, ali postoji mogućnost da je posledica delovanja zapaljenskih medijatora <sup>99</sup>.



Slika 3. Eritropoetin <sup>104</sup>

Benito J. Baina zer demontre da EPOa. ZUZEU.2009



Slika 4. Eritropoeza <sup>105</sup>

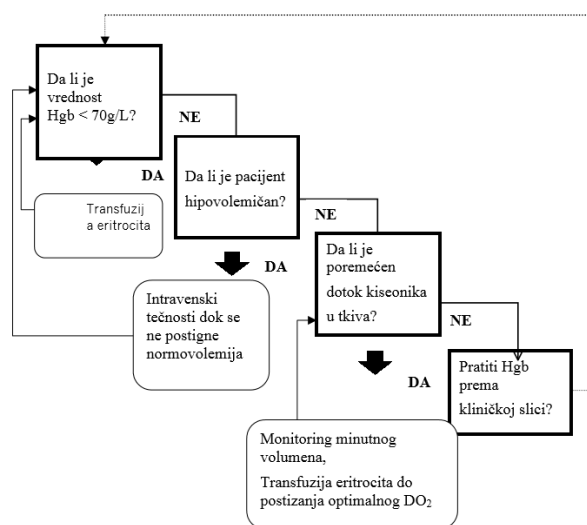
Spivak JL. The mechanism of action of erythropoietin. Int J Cell Cloning. 1986;4(3):139-66.

### 1.16. Krvarenje i hemoragijski šok u politraumi

Poznato je da je krvarenje i iskrvavljenost jedan od vodećih faktora u nastanku rane smrti u politraumi (oko trećine politraumatizovanih umire zbog ovog uzroka). Nadalje, za 50% smrti u politraumi u prva 24 sata odgovorno je krvarenje <sup>106</sup>. Za transfuzionu terapiju u politraumi postoje protokoli, koji podrazumevaju terapiju “paketom”: SSP (sveža smrznuta plazma), eritrociti i trombociti. Najbolji odnos ovih komponenti je i dalje diskutabilan. Neki autori sugerišu odnos 1:1:1. Ovdje treba imati u vidu da koagulopatija u politraumi nastupa vrlo brzo <sup>107</sup>.

Vreme je od ključnog značaja prilikom zbrinjavanja pacijenata sa znacima hemoragijskog šoka. Ukoliko se pravovremeno ne reaguje dolazi do nastanka ireverzibilne „trijade smrti“: acidoze, hipotermije i koagulopatije<sup>108</sup>. Pored određivanja mesta i uzroka krvarenja i sprovođenja mera privremene ili definitivne hemostaze, neophodno je istovremeno vršiti nadoknadu izgubljene krvi, da bi se povratila hemodinamska stabilnost pacijenta<sup>109</sup>. Istraživanja su, međutim, pokazala da transfuzija više od 6 jedinica koncentrovanih eritrocita u prvih 12 sati nakon masivnog krvarenja predstavlja najznačajniji nezavisni prediktor razvoja multiorganske disfunkcije<sup>110</sup>. Pronaći ravnotežu između potrebe za krvlju i izbegavanja nepotrebne upotrebe krvnih produkata predstavlja optimalni terapijski pristup<sup>111</sup>.

**Algoritam 5. Primena krvi i krvnih derivata** <sup>112</sup>



## **2. Ciljevi**

### **2.1. Radna hipoteza**

Određivanje serumske koncentracije eritropoetina pomaže u proceni ishoda lečenja politraumatizovanih pacijenata, a njeno određivanje dopunjava laboratorijske markere i kliničke skorove za procenu ishoda lečenja politraumatizovanih pacijenata.

### **2.2. Ciljevi istraživanja**

1. Analiza epidemioloških podataka politraumatizovanih bolesnika (pol i uzrast), uzroka povređivanja, kao i procena težine povreda na osnovu kliničkih (anatomskih i fizioloških) skorova.
2. Praćenje vrednosti koncentracije eritropoetina i njene korelacije sa vrednostima hemoglobina, IL-6 i kliničkih skorova.
3. Analiza korelacije koncentracija eritropoetina sa ishodom lečenja politraumatizovanih pacijenata.

### **3. Materijal i metode**

Rad predstavlja deskriptivnu prospektivnu kohortnu kliničku studiju izvedenu na Klinici za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije.

#### **3.1. Mesto i period istraživanja**

Klinika za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije u jednogodišnjem periodu (od 01.11.2013. do 31.10.2014. godine).

#### **3.2. Selekcija ispitanika**

U ovo istraživanje uključena su 43 bolesnika lečenih zbog politraume. Politrauma je definisana kao što je u uvodu navedeno.

#### **3.3. Kriterijumi za uključivanje u studiju**

1. Pacijenti sa multiplom traumom i ISS većim od 16, a uzrasta od 18 do 70 godina
2. Pacijenti koji nemaju sistemske i maligne bolesti i nisu primali preparate eritropoetina tri meseca pre doživljene povrede
3. Pacijenti inicijalno primljeni u jedinicu intenzivnog lečenja Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije

**Kriterijum za isključivanje iz studije bili su:** trudnoća, terapija preparatima eritropoetina, hematološka oboljenja, prevođenje iz drugih ustanova i nepristajanje pacijenta.

#### **3.4. Instrumenti merenja**

Za svakog pacijenta su prikupljani sledeći podaci: uzrast, pol, tip povrede i etiologija povređivanja.

Pacijenti su skorovani po: ISS skoru, Abbreviated injury scale (AIS) odnosno skoru, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II, prvi, drugi, treći i sedmi dan od prijema i Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru (takođe prvi, drugi, treći i sedmi dan od prijema).

Takođe je praćena kolićina primljene transfuzije krvi i krvnih derivata, broj dana hospitalizacije i ishod lećenja. Po prijemu, a zatim 24h, 48h, 72h i sedmog dana pacijentima je uzimana krv za biohemijske analize.

Uzorci krvi uzimani su sa *Vacutainer*-ima (BD Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey), na EDTA kao antikoagulansom za određivanje krvne slike (Le, Er, HGB, HCT, Tr), EDTA citratom kao antikoagulansom za određivanje parametara hemostaze (PT, aPTT, fibrinogen, antithrombin III, plasminogen, D-dimer).

Određivanje broja krvnih ćelija je određivano pomoću HmX analyser (Beckman Coulter, USA) uz korišćenje komercijalnih reagenasa. Komercijalni testovi (Siemens Healthcare GmbH, Marburg, Germany) su korišćeni za određivanje parametara hemostaze uz pomoć BCSXP analizatora koagulacije (Siemens Healthcare GmbH, Marburg, Germany).

Uzorci krvi za rutinsko biohemijsko ispitivanje (glukoza, urea, kreatinin, bilirubin, ukupni proteini, albumini, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, AST, ALT, alkalna fosfataza, alfa amilaza). Uzorci za određivanje C-reaktivnog proteina ostavljeni na sobnoj temperaturi 30 minuta da koagulišu a zatim su centrifugirani 2680g 10 minuta za dobijanje serumskih uzoraka. Serumski rutinski biohemijski parametri, C-reaktivni protein, su određivani Roche Cobas 6000 automatskim analizatorom (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Takođe su određivani parametri na osnovu kojih su pacijenti bili skorovani (navedeni patofiziološki skorovi).

Koncentracija IL-6 u uzorcima seruma je određivana elektrohemiluminiscentnom metodom na analizatoru Cobas 6000 firme Roche-modul e-601 (Roche Diagnostics, Germany).

Koncentracija eritropoetina u uzorcima seruma je određivana hemiluminiscentnom metodom na analizatoru Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics, UK).

Od biohemijskih parametara u uzorcima seruma određivani su i praćeni: glukoza, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumin, ukupan i direktan bilirubin, aktivnost enzima AST, ALT, CK, CK-MB, LDH, GGT, koncentracije

natrijuma, kalijuma, gvožđa i ukupnog kapaciteta vezivanja gvožđa, holesterol, HDL-holesterol i trigliceridi, C-reaktivni protein (CRP), interleukin (IL)-6 i eritropoetin.

### 3.4.1 Sistemi skorovanja

**Tabela 1. ISS skor** <sup>113</sup>

Regija	Opis povrede	AIS	Kvadrirane vrednosti 3 najteže povređena regiona
<b>Glava i vrat</b>	Kontuzija mozga	3	9
<b>Lice</b>	Nema povreda	0	
<b>Grudni koš</b>	Torakalni kapak	4	16
<b>Abdomen</b>	Neznatna kontuzija jetre	2	
	Kompleksna ruptura slezine	5	25
<b>Ekstremiteti</b>	Prelom femura	3	
<b>Spolj. povrede</b>	Nema povreda	0	
<b>Injury Severity Score</b>			50

*AIS (skraćena skala povrede, eng. Abbreviated Injury Scale)*

**Tabela 2. AIS**

AIS skor	Povreda
1	neznatna
2	umerena
3	ozbiljna
4	teška
5	kritična
6	ne može se preživeti

*APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)*

**Tabela 3. Acute Physiology Score <sup>114</sup>**

Parametar									
Poeni	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temp. rektalno °C	≥41°	39-40,9°		38,5-38,9	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
Srednji art. pritisak mm Hg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Srčana frekv./min	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Disajna frekv./min	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksigenacija	≥500	350-499	200-349		<200				
					>70	61-70		55-60	<55
pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na+ mmol/l	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K+ mmol/l	≥7	6,6-6,69		5,5-5,59	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤2,5
Kreatinin mg/dl	≥3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit %	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukociti (x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glascow Coma Score	Poeni = 15 - aktuelni GCS								

1. spontano ili veštačko disanje
2. ukoliko je  $F_{iO_2} > 0,5$  onda se oksigenacija računa na osnovu alveolarno-arterijske kiseonične diference,  $A-aDO_2$  koja se meri iz formule  $PAO_2 - PaO_2$  gde je  $PAO_2$  parcijalni pritisak kiseonika u alveolama, a  $PaO_2$  parcijalni pritisak kiseonika u arterijama ili se merenje vrši na osnovu gasnih analiza krvi.



ukoliko je  $F_{iO_2} < 0.5$  onda se oksigenacija meri na osnovu pritiska kiseonoka u arterijama ( $PaO_2$ ).

Gornji red u odeljku za oksigenaciju se odnosi na merenje  $A-aDo_2$ , a donji na  $PaO_2$ .

3. u slučaju da se razvila ABI broj poena se udvostručuje

**Tabela 4. Age Score** <sup>115</sup>

Godine starosti	Poeni
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

**Tabela 5. Chronic Health Score** <sup>116</sup>

Operacioni status	Zdravstveni status	Poeni
Nema operacije	u anamnezi teška organska insuficijencija ili imunodeficijencija	+5
	nema teške organske insuficijencije i imunokompetentan pacijent	+0
Pacijent posle hitne hirurške intervencije	u anamnezi teška organska insuficijencija ili imunodeficijencija	+5
	nema teške organske insuficijencije i imunokompetentan pacijent	+0
Pacijent posle odložene hirurške intervencije	u anamnezi teška organska insuficijencija ili imunodeficijencija	+2
	nema teške organske insuficijencije i imunokompetentan pacijent	+0

Dijagnozu teške organske insuficijencije ili imunodeficijencije postavljamo ako su ispunjeni sledeći kriterijumi:

a) jetra

- biopsijom verifikovana ciroza jetre i postojanje portalne hipertenzije ili gornje gastrointestinalno krvarenje usled portalne hipertenzije ili postojanje epizoda insuficijencije jetre/ hepatične encefalopatije/ hepatične kome.

b) kardiovaskularni sistem

- New York Health Association Classs IV (NYHA IV)

c) respiratorni sistem

- hronično restriktivno, obstruktivno ili vaskularno oboljenje koje dovodi do ograničenja u obavljanju lakših aktivnosti (penjanje uz stepenice) ili postojanje hronične hipoksije, hiperkapnije, sekundarne policitemije ili teške plućne hipertenzije (>40mmHg) ili postojanje potrebe za veštačkom ventilacijom.

d) bubrezi

- hronična dijaliza

e) imunodeficijencija

- pacijent pod terapijom koja slabi odbrambenu moć (imunosupresivi, hemoterapija, zračenje, dugotrajna terapija kortikosteroidima) ili postojanje oboljenja koji dovode do slabljenja imunog sistema (leukemija, limfomi, AIDS).

***APACHE II = Acute Physiology Score + Age Score + Chronic Health Score***

- minimum: 0 poena
- maksimum: 71 poen

Što je skor veći to je i stopa umiranja povećana:

**Tabela 6. Procena ishoda po APACHE II skoru** <sup>117, 118</sup>

APACHE skor	Stopa umiranja (%)
0-4	~ 4
5-9	~ 8
10-14	~ 15
15-19	~ 25
20-24	~ 40
25-29	~ 55
30-34	~ 75
>35	~ 80

**SOFA (sequential organ failure assessment score)** <sup>119</sup>

U ovom skoru se prate respiratorni, kardiovaskularni i nervni sistem, funkcije jetre i bubrega i koagulacioni sistem. U izračunavanju se uzima najlošija dnevna vrednost.

**Tabela 7. Respiratorni sistem - SOFA skor** <sup>119</sup>

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	SOFA skor
< 400	1
< 300	2
< 200 i mehanička ventilacija	3
< 100 i mehanička ventilacija	4

**Tabela 8. Nervni sistem - SOFA skor** <sup>120</sup>

Glasgow coma scale	SOFA skor
13-14	1
10-12	2
6-9	3
< 6	4

**Tabela 9. Kardiovaskularni sistem - SOFA skor** <sup>120</sup>

Srednja arterijska tenzija ili potreba za vazopresorima	SOFA skor
MAP < 70 mm/Hg	1
dopamin ≤ 5 µg/kg/min ili dobutamine (bilo koja doza)	2
dopamin > 5 µg/kg/min ili epinephrin ≤ 0.1 µg/kg/min ili norepinephrin ≤ 0.1 µg/kg/min	3
dopamin > 15 µg/kg/min ili epinephrin > 0.1 µg/kg/min ili norepinephrin > 0.1 µg/kg/min	4

**Tabela 10. Jetra - SOFA skor** <sup>121</sup>

Bilirubin (mg/dl) [µmol/L]	SOFA skor
Manje od 1.2 (20)	0
1.2-1.9 [> 20-32]	1
2.0-5.9 [33-101]	2
6.0-11.9 [102-204]	3
> 12.0 [> 204]	4

**Tabela 11. Koagulacija - SOFA skor** <sup>120, 121</sup>

Trombociti×10 <sup>3</sup> /μl	SOFA skor
< 150	1
< 100000	2
< 50	3
< 20	4

**Tabela 12. Bubrezi - SOFA skor** <sup>121</sup>

Kreatinin (mg/dl) [μmol/L] (ili urin output)	SOFA skor
1.2-1.9 [110-170]	1
2.0-3.4 [171-299]	2
3.5-4.9 [300-440] (or < 500 ml/d)	3
> 5.0 [> 440] (ili < 200 ml/d)	4

**Tabela 13. Brzi SOFA skor (qSOFA)** <sup>120, 121</sup>

Parametar	qSOFA skor
Arterijska tenzija ≤ 100 mmHg	1
Respiracije ≥ 22/min)	1
GCS < 15	1

**Tabela 14. Odnos SOFA skora i mortaliteta** <sup>119</sup>

Maksimalni SOFA skor	Mortalitet
0-6	< 10%
7-9	15-20%
10-12	40-50%
13-14	50-60%
15	>80%
16-24	>90%

**Tabela 15. Mortalitet u funkciji trenda SOFA skora** <sup>119</sup>

SOFA trend	Mortalitet
Povećanje	>50%
Nepromenjen	27-35%
Smanjivanje	< 27%

### 3.5. Statistička analiza

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi (n, %), mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, percentili).

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike: parametarski (t test) i neparametarski (Mann-Whitney U test, Friedman test, Wilcoxon test).

Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele.

Linearni mix model korišćen je za analizu povezanosti promene dva numerička obeležja posmatranja.

Zbog velikog varijabiliteta, određene varijable su transformisane logaritamskom transformacijom, pa su tako dobijeni podaci dalje analizirani.

Nedostajući podaci analizirani su analizom nedostajućih podataka. Imputacija podataka rađena je metodom *Last Observation Carried Forward* (LOCF).

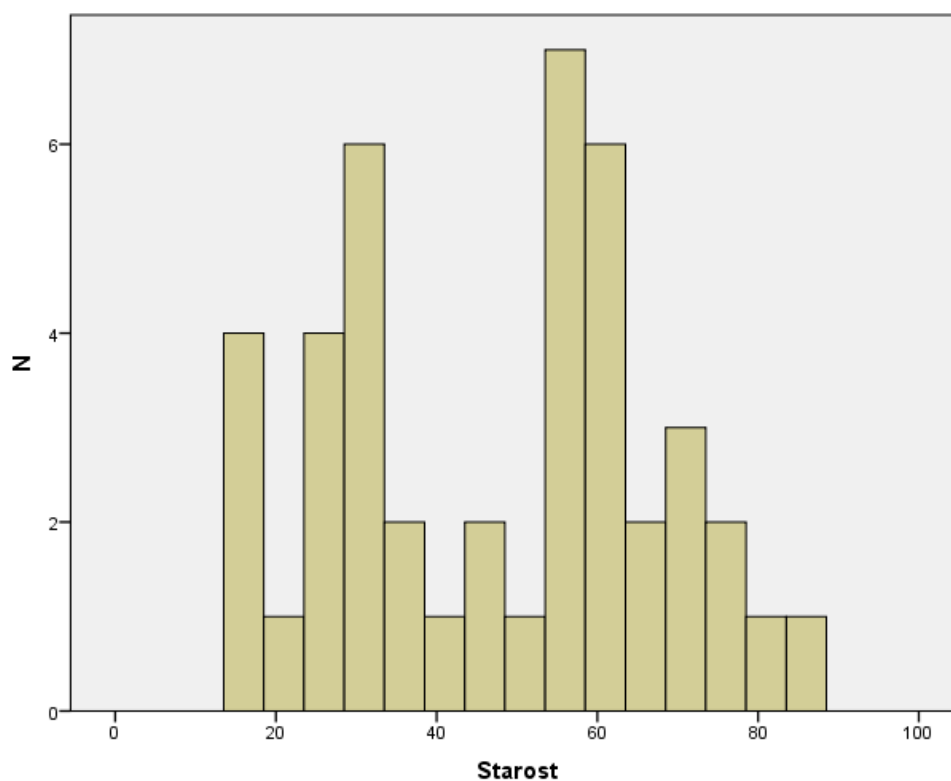
Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

## 4. Rezultati

**Tabela 16. Starost pacijenata (godine)**

N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
43	48,28	19,684	56,00	16	88



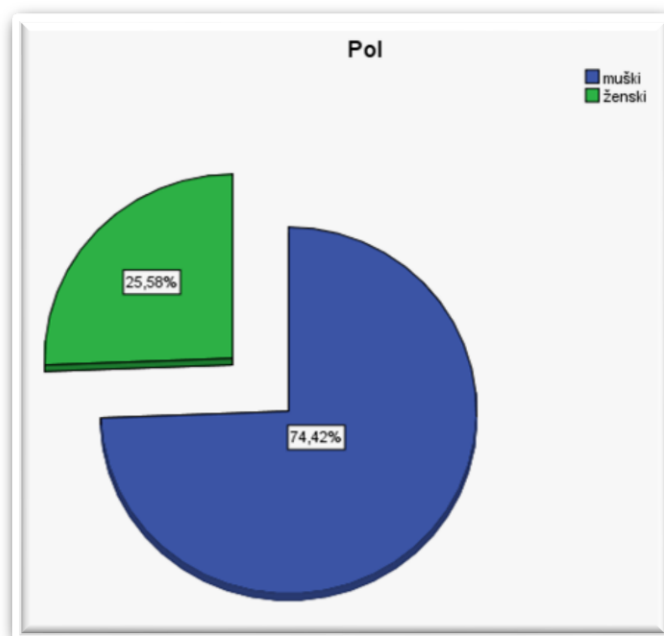
**Grafikon 1. Starost pacijenata**

Najmlađi pacijent u studiji imao je 16, a najstariji 88 godina; srednja starost pacijenata bila je 56 godina. Pet pacijenata je bilo u drugoj, sedam u trećoj, šest u četvrtoj, tri u petoj, 10 u šestoj, šest u sedmoj, pet u osmoj i jedan u devetoj deceniji života. Čak 33 pacijenta bili su u radno aktivnom dobu.



**Tabela 17. Pol pacijenata**

	N	%
<b>Muški</b>	32	74,4
<b>Ženski</b>	11	25,6
<b>Ukupno</b>	43	100,0

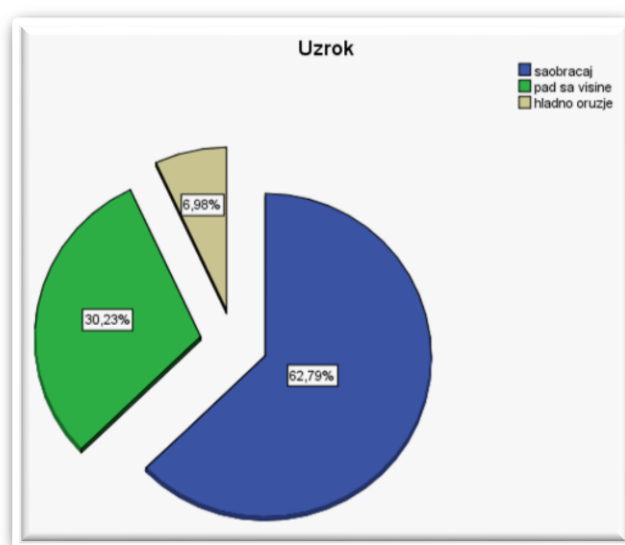


**Grafikon 2. Pol pacijenata**

Tri četvrtine pacijenata u studiji bili su muškarci.

**Tabela 18. Etiologija povređivanja**

	N	%
<b>Saobraćaj</b>	27	62,8
<b>Pad sa visine</b>	13	30,2
<b>Hladno oružje</b>	3	7,0
<b>Ukupno</b>	43	100,0



**Grafikon 3. Etiologija povređivanja**

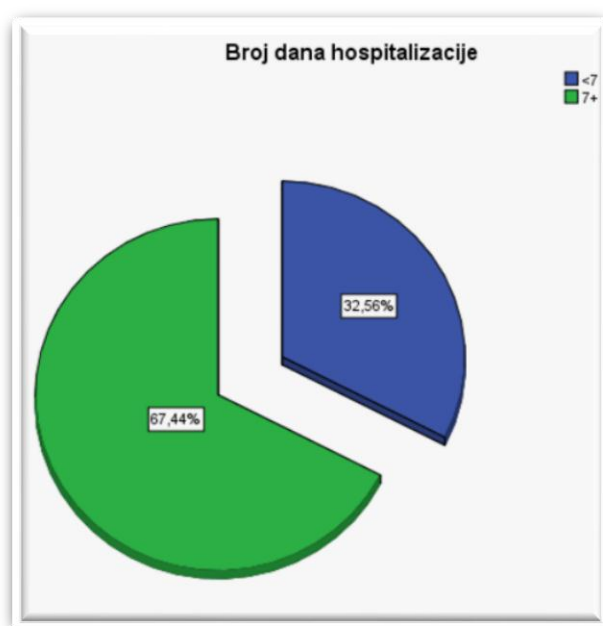
Najčešći etiološki faktor povređivanja su saobraćajni udesi. Od 27 pacijenata povređenih u saobraćajnim udesima, tri su povređena kao pešaci, dva kao vozači, dva kao suvozači, dva kao putnici, a za 18 nemamo podatak kojoj kategoriji učesnika u saobraćaju pripadaju.

Prilikom pada sa visine povređeno je 13 pacijenata. To su uglavnom povrede na radu, a 10 (77%) pacijenata su bili muškarci.

Tri pacijenta povređena su hladnim oružjem i zadobili su ubodne rane u trbuh (dva pacijenta) i grudni koš (jedan pacijent).

**Tabela 19. Broj dana hospitalizacije**

	N	%
<7	14	32,6
7+	29	67,4
<b>Ukupno</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

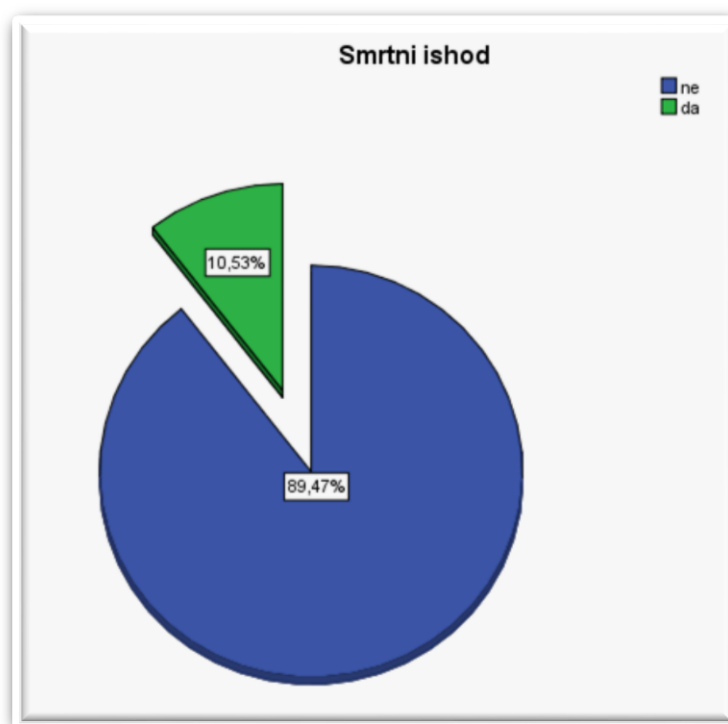


**Grafikon 4. Dužina hospitalizacije**

S obzirom na težinu povreda, većina pacijenata (67,44%) bili su hospitalizovani duže od sedam dana i to u jedinicama intenzivnog lečenja.

**Tabela 20. Ishod lečenja**

		N	%	Validni %
Validni	preživeli	34	79,1	89,5
	umrli	4	9,3	10,5
	Ukupno	38	88,4	100,0
Nedostajući podaci		5	11,6	
Ukupno		43	100,0	

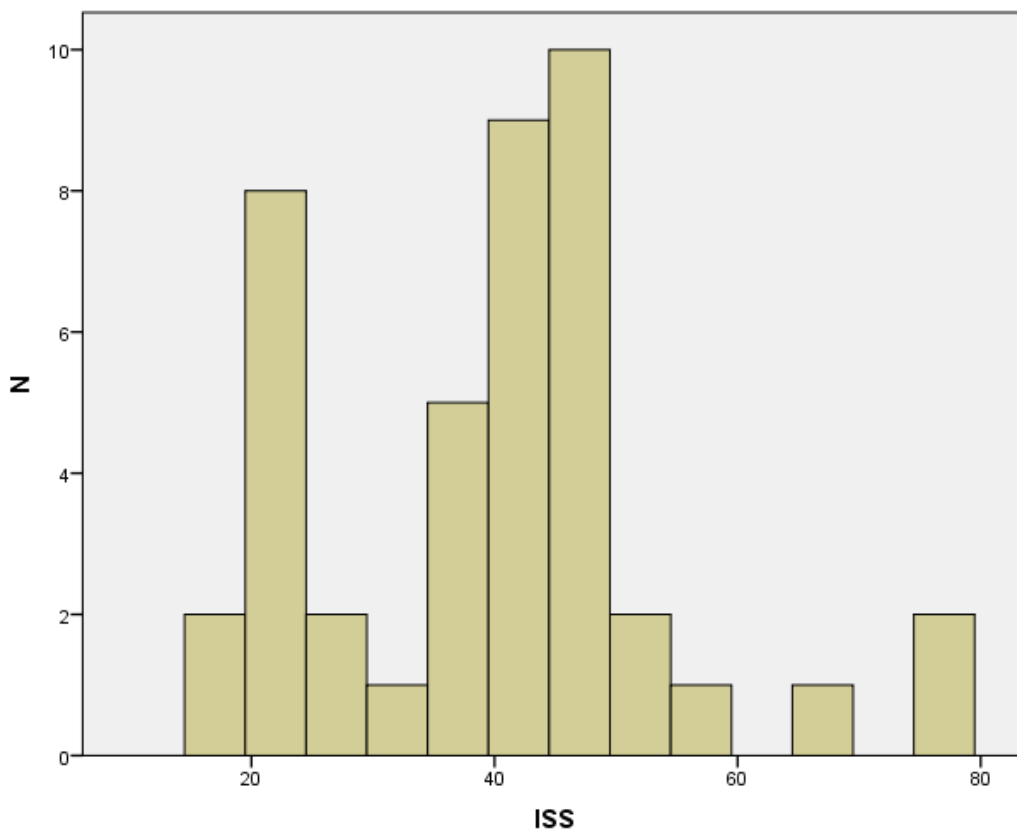


**Grafikon 5. Ishod lečenja**

Uzimajući u obzir validne podatke, kod 10,5% pacijenata došlo je do smrtnog ishoda i to u prvim danima hospitalizacije (povrede inkopatibilne sa životom, povrede sa visokim vrednostima skorova).

**Tabela 21. ISS**

<b>N</b>	<b>A.S.</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
43	39,93	13,852	41,00	17	75



**Grafikon 6. Distribucija pacijenata po ISS**

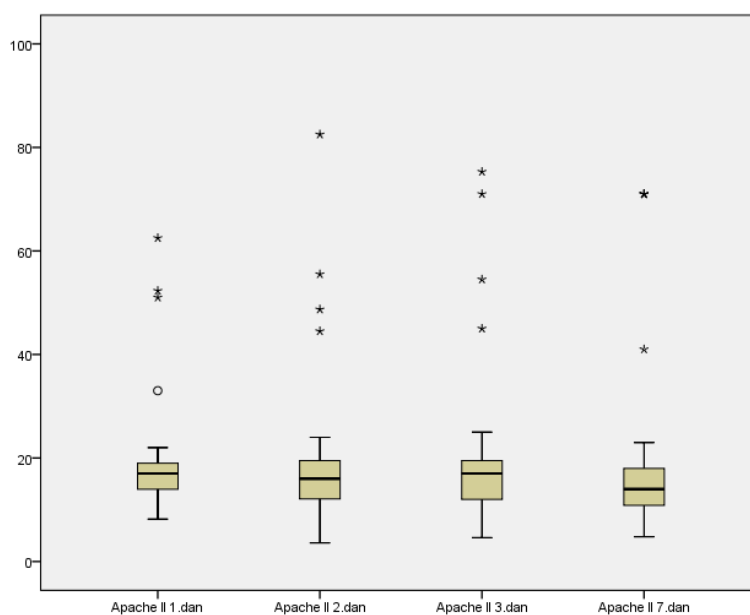
Po definiciji ISS skora, svi pacijenti su bili teško povređeni. Najmanji ISS je iznosio 17, a najveći 75. Najviše pacijenata imalo je ISS od 41-50, njih 19.

**Tabela 22. APACHE II skor**

Analiza sa imputiranim podacima						
	N	A. S.	SD	Median	Min.	Max.
Apache II 1. dan	43	18,928	11,0389	17,000	8,2	62,5
Apache II 2. dan	43	18,956	14,1806	16,000	3,6	82,5
Apache II 3. dan	43	19,123	14,9912	17,000	4,6	75,3
Apache II 7. dan	43	19,440	17,6410	14,000	4,8	71,0
delta Apache	43	-,512	11,7135	1,000	-56,0	13,2

Nema statistički značajne razlike u APACHE skoru između ova četiri merenja ( $X^2=5,719$ ;  $p=0,126$ )

APACHE II skor meren je četiri puta i pokazao je najveću vrednost za pacijente kod kojih nije bilo komorbiditeta i sistemskih komplikacija, a najmanje vrednosti su bile od 6,4-13 i to za pacijente bez komorbiditeta i sistemskih komplikacija.



**Grafikon 7. Distribucija pacijenta po APACHE II skoru (po danima merenja)**

**Tabela 23. Vrednosti APACHE II skora u odnosu na ishod**

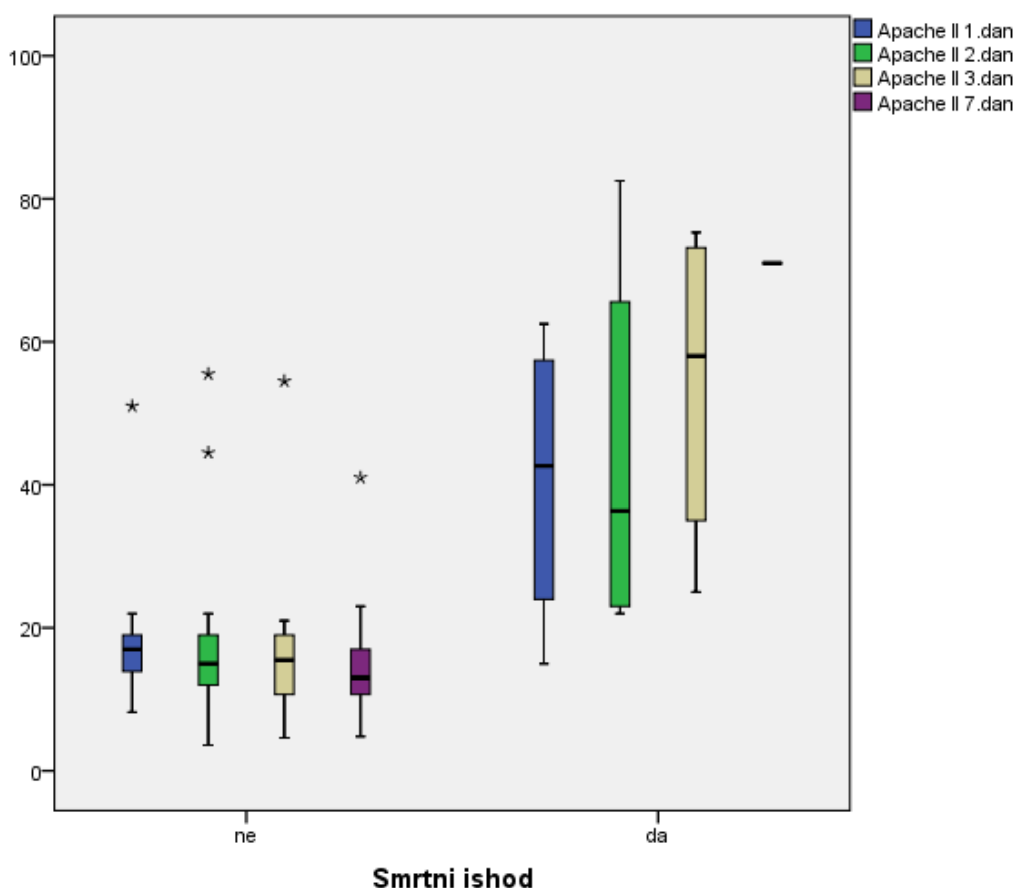
<b>Smrtni ishod</b>		<b>N</b>	<b>A.S.</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>Ne</b>	Apache II 1. dan	34	16,738	7,0586	17,000	8,2	51,0
	Apache II 2. dan	34	16,468	9,8358	15,000	3,6	55,5
	Apache II 3. dan	34	15,500	8,4125	15,500	4,6	54,5
	Apache II 7. dan	34	14,026	6,3148	13,000	4,8	41,0
	Delta Apache	34	2,712	3,7617	2,450	-4,0	13,2
<b>Da</b>	Apache II 1. dan	4	40,700	21,0522	42,650	15,0	62,5
	Apache II 2. dan	4	44,300	28,2134	36,350	22,0	82,5
	Apache II 3. dan	4	54,075	23,5561	58,000	25,0	75,3
	Apache II 7. dan	4	71,000	,0000	71,000	71,0	71,0
	Delta Apache	4	-30,300	21,0522	-28,350	-56,0	-8,5
<b>Ukupno</b>	Apache II 1. dan	38	19,261	11,6581	17,000	8,2	62,5
	Apache II 2. dan	38	19,397	15,0251	15,500	3,6	82,5
	Apache II 3. dan	38	19,561	15,8759	17,000	4,6	75,3
	Apache II 7. dan	38	20,024	18,6961	14,000	4,8	71,0
	Delta Apache	38	-,763	12,4084	1,500	-56,0	13,2

Srednje vrednosti APACHE II za preživjele pacijente sa politraumom su se kretale od 13-17 (od 3,6 do čak 55,5). Za pacijente kod kojih je došlo do smrtnog ishoda

vrednosti su bile značajno veće (srednje vrednosti od 42-71), sa maksimalnom vrednošću od 82,5.

Nema statistički značajne razlike između ova četiri merenja kod svih 38 pacijenata ( $X^2=5,773$ ;  $p=0,123$ ). Kada se uzorak podeli po ishodima, u grupi pacijenata koji nisu imali smrtni ishod postoji značajna razlika između ova četiri merenja ( $X^2=9,835$ ;  $p=0,020$ ), ali je nema u grupi pacijenata koji su imali smrtni ishod ( $p=0,475$ , egzaktna verovatnoća).

Kada se porede vrednosti APACHE skora između živih i umrlih u svakoj vremenskoj tački, utvrđeno je da je razlika značajna prvog, drugog, trećeg i sedmog dana ( $p=0,023$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Takođe, utvrđeno je da postoji značajna razlika između pacijenata koji su imali smrtni ishod i koji nisu po promeni APACHE skora ( $p<0,001$ ).



**Grafikon 8. Vrednosti APACHE II skora u odnosu na ishod**



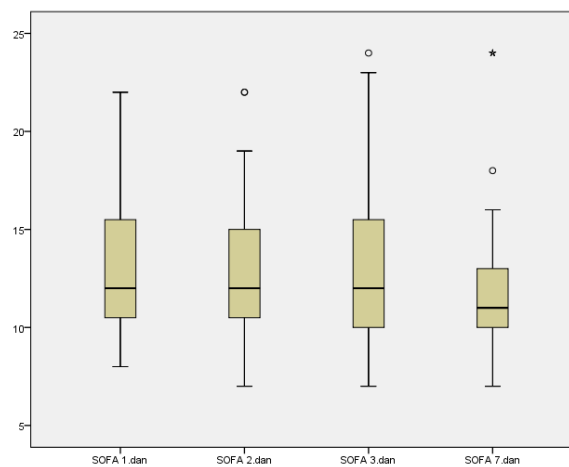
**Tabela 24. SOFA skor**

Varijable sa imputiranim vrednostima						
	N	A.S.	SD	Median	Min.	Max.
<b>SOFA 1. dan</b>	43	12,98	3,535	12,00	8	22
<b>SOFA 2. dan</b>	43	12,98	3,474	12,00	7	22
<b>SOFA 3. dan</b>	43	12,93	4,188	12,00	7	24
<b>SOFA 7. dan</b>	43	12,37	4,321	11,00	7	24
<b>delta SOFA</b>	43	,60	3,587	,00	-11	8

Srednja vrednost SOFA skora u celoj grupi bila je 12, sa najnižim vrednostima 7 i 8 (pacijenti bez komorbiditeta i komplikacija) i najvišim vrednostima 22 i 24 (komorbiditeti, sistemske komplikacije).

Postoji statistički značajna razlika između ova četiri merenja ( $X^2=8,932$ ;  $p=0,030$ ).

Naknadnim poređenjima (bez Bonferroni korekcije zbog malog uzorka) utvrđeno je da je razlika značajna između sedmog i drugog dana ( $p=0,017$ ), a blizu konvencionalnog nivoa značajnosti kada je u pitanju razlika sedmog i prvog dana ( $p=0,055$ ).



**Grafikon 9. Vrednosti SOFA skora**

Tabela 25. Vrednosti SOFA skora u odnosu na ishod

Smrtni ishod		N	A.S.	SD	Median	Min.	Max.
ne	SOFA 1. dan	34	12,71	3,434	12,00	8	22
	SOFA 2. dan	34	12,44	2,841	12,00	7	19
	SOFA 3. dan	34	12,12	3,102	11,50	7	19
	SOFA 7. dan	34	11,21	2,240	10,50	7	18
	delta SOFA	34	1,50	2,799	1,00	-4	8
da	SOFA 1. dan	4	17,25	3,403	18,00	13	20
	SOFA 2. dan	4	19,25	3,403	20,00	15	22
	SOFA 3. dan	4	22,00	2,708	23,00	18	24
	SOFA 7. dan	4	24,00	,000	24,00	24	24
	delta SOFA	4	-6,75	3,403	-6,00	-11	-4
Ukupno	SOFA 1. dan	38	13,18	3,668	12,00	8	22
	SOFA 2. dan	38	13,16	3,553	12,00	7	22
	SOFA 3. dan	38	13,16	4,315	12,00	7	24
	SOFA 7. dan	38	12,55	4,506	11,00	7	24
	delta SOFA	38	,63	3,809	,00	-11	8

Kao i kod APACHE II skora, srednje vrednosti SOFA skora bile su značajno niže kod preživelih pacijenata (10,5-12), a više kod umrlih (18-24), po danima merenja, sa ukupnim srednjim vrednostima od 11-24.

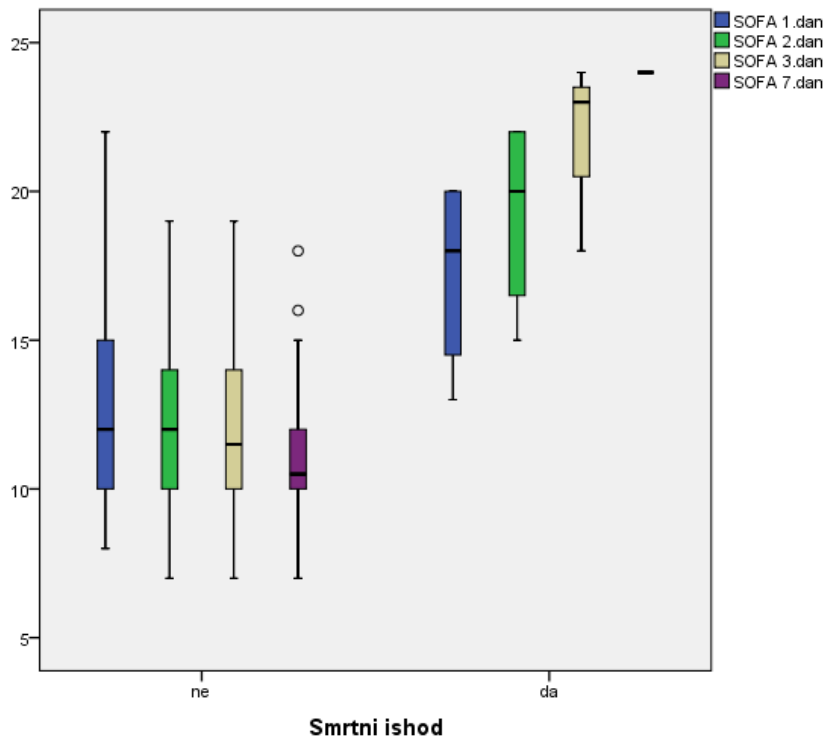
Nema statistički značajne razlike između ova četiri merenja kod svih 38 pacijenata ( $X^2=6,520$ ;  $p=0,089$ ). Kada se uzorak podeli po ishodima, u grupi pacijenata koji nisu imali smrtni ishod postoji značajna razlika između ova četiri merenja ( $X^2=14,824$ ;  $p=0,002$ ), a i u grupi pacijenata koji su imali smrtni ishod ( $p<0,001$ , egzaktna verovatnoća).

Kada se porede vrednosti SOFA skora između živih i umrlih u svakoj vremenskoj tački, utvrđeno je da je razlika značajna prvog, drugog, trećeg i sedmog dana ( $p=0,023$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Takođe, utvrđeno je da postoji značajna razlika između pacijenata koji su imali smrtni ishod i koji nisu po promeni SOFA skora ( $p<0,001$ ).

Naknadnim poređenjima (bez Bonferroni korekcije) u grupi bez smrtnog ishoda značajne razlike su između sedmog dana i prvog dana ( $p=0,006$ ), sedmog dana i prvog dana ( $p=0,005$ ). Razlika između sedmog dana i trećeg dana je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti ( $p=0,054$ ).

U grupi pacijenata sa smrtnim ishodom, značajne razlike su između sedmog dana i prvog dana ( $p=0,002$ ), trećeg dana i prvog dana ( $p=0,028$ ), a na granici konvencionalnog nivoa značajnosti između sedmog dana i drugog dana ( $p=0,055$ ).

Kada se porede vrednosti SOFA skora između živih i umrlih u svakoj vremenskoj tački, utvrđeno je da je razlika značajna prvog, drugog, trećeg i sedmog dana ( $p=0,019$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Takođe, utvrđeno je da postoji značajna razlika između pacijenata koji su imali smrtni ishod i koji nisu po promeni SOFA skora ( $p<0,001$ ).



**Grafikon 10. Vrednosti SOFA skora u odnosu na ishod**

**Tabela 26. Nivo EPO**

EPO(mU/mL)	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
<b>EPO 24h</b>	38	33,1639	42,29416	18,3500	2,04	201,00
<b>EPO 48h</b>	38	26,1347	39,52194	11,4000	2,14	186,50
<b>EPO 72h</b>	38	17,6071	29,54732	8,4000	1,85	157,00
<b>EPO 7. dan</b>	38	12,6511	25,51433	6,3500	1,11	157,00

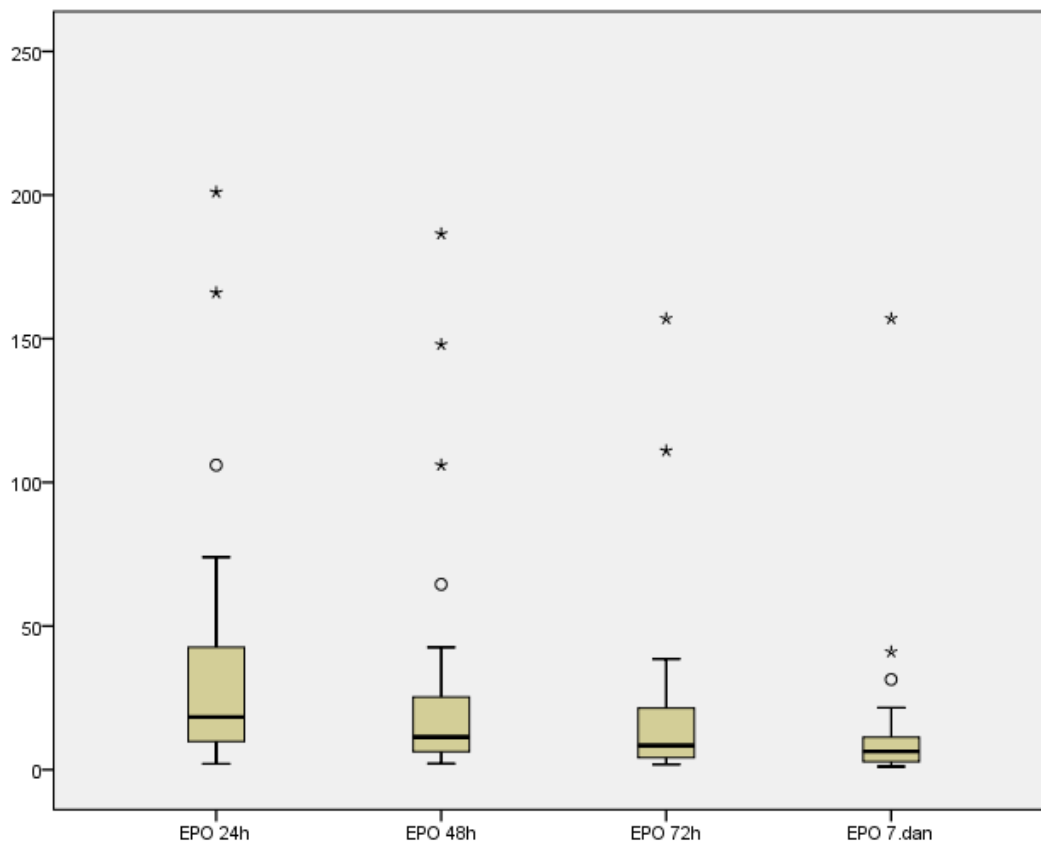
Postoji statistički značajna razlika između ova četiri merenja ( $X^2=103,104$ ;  $p<0,001$ ).

Naknadnim poređenjima utvrđeno je da je razlika značajna između svaka dva uzastopna merenja i da su sve vrednosti manje od 0,01 i to između sedmog i trećeg dana i drugog i prvog dana su  $p=0,003$ ; između sedmog dana i drugog dana je  $p=0,001$ , dok su ostale razlike  $p<0,001$ .

**Tabela 27. Nivo EPO u odnosu na ishod**

Smrtni ishod		N	A.S.	SD	Median	Min.	Max.
ne	EPO 24h	28	25,3725	34,85791	16,2000	2,04	166,00
	EPO 48h	28	19,6114	32,89758	10,6000	2,14	148,00
	EPO 72h	28	11,8739	20,21567	7,7000	1,85	111,00
	EPO 7. dan	28	7,1443	8,13995	4,6400	1,11	41,00
	delta EPO	28	23,9061	27,75479	13,0850	-,73	101,90
da	EPO 24h	4	88,2250	77,42232	61,5500	28,80	201,00
	EPO 48h	4	74,2250	75,29043	42,5500	25,30	186,50
	EPO 72h	4	60,1000	65,04721	31,0000	21,40	157,00
	EPO 7. dan	4	54,7750	68,57514	23,9500	14,20	157,00
	delta EPO	4	68,4000	47,65508	66,2500	12,60	128,50
Ukupno	EPO 24h	32	33,2291	45,65515	17,3000	2,04	201,00
	EPO 48h	32	26,4381	42,75435	11,2500	2,14	186,50
	EPO 72h	32	17,9022	32,06231	8,2500	1,85	157,00
	EPO 7. dan	32	13,0981	27,72970	6,1000	1,11	157,00
	delta EPO	32	29,4678	33,37996	14,5700	-,73	128,50

Postoji direktna korelacija između novoa eritropoetina i ishoda sa znatno višim vrednostima nivoa EPO kod pacijenata sa smrtnim ishodom (delta EPO kod preživelih oko 13, a kod umrlih oko 68)



**Grafikon 11. Nivo EPO (po danima merenja)**

Postoji statistički značajna razlika između ova četiri merenja kod svih 33 pacijenata ( $X^2=89,016$ ;  $p<0,001$ ). Naknadnim poređnjima je utvrđeno da su sve razlike statistički značajne na nivou verovatnoće 0,01 i to između sedmog i trećeg dana ( $p=0,005$ ) i drugog i trećeg dana ( $p=0,007$ ), dok su ostale razlike  $p<0,001$ .

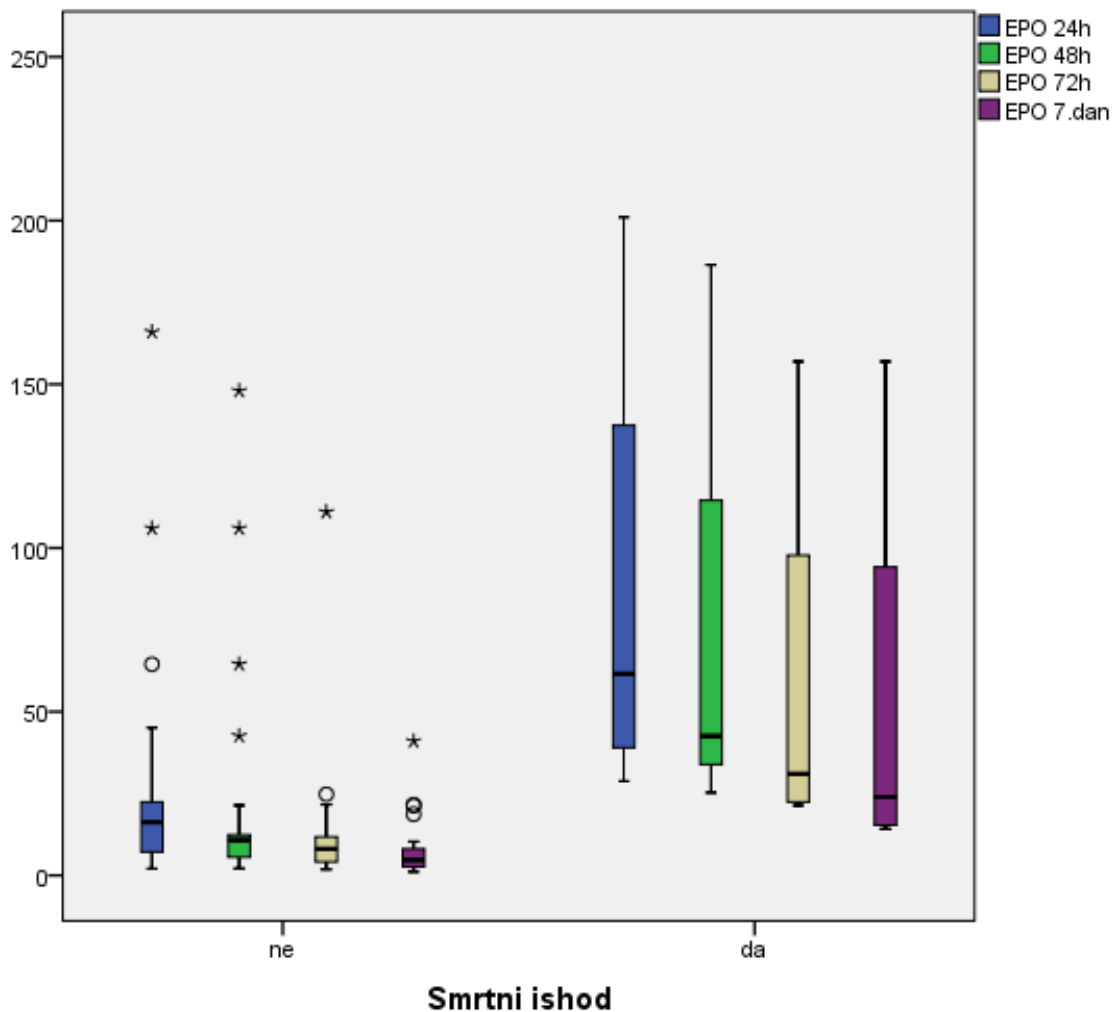
Kada se uzorak podeli po ishodima, u grupi pacijenata koji nisu imali smrtni ishod, postoji značajna razlika između ova četiri merenja ( $X^2=77,327$ ;  $p<0,001$ ), kao i u grupi pacijenata koji su imali smrtni ishod ( $p<0,001$ , egzaktna verovatnoća).

Naknadnim poređenjima u grupi pacijenata koji nisu imali smrtni ishod, utvrđeno je da su sve razlike značajne na nivou verovatnoće 0,01 i to razlika između sedmog

i trećeg dana ( $p=0.007$ ), drugog i prvog dana ( $p=0,013$ ), trećeg i drugog dana ( $p=0,003$ ), dok su sve ostale razlike  $p<0,001$ .

Naknadnim poređenjem u grupi pacijenata sa smrtnim ishodom, značajna je razlika između EPO sedmog i drugog dana ( $p=0,040$ ), sedmog i prvog dana ( $p=0.002$ ), trećeg i prvog dana ( $p=0,020$ ), dok razlike između ostalih vremenskih tačaka nisu statistički značajne.

Kada se uradi komparacija između živih i umrlih u svakoj vremenskoj tački (međugrupno poređenje), utvrđeno je da postoji značajna razlika prvog, drugog, trećeg i sedmog dana ( $p=0,008$ ;  $p=0,006$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ). Takođe je utvrđeno da postoji značajna razlika između grupa po promeni EPO između grupa ( $p=0,041$ ).



**Grafikon 12. Nivo EPO u odnosu na ishod**

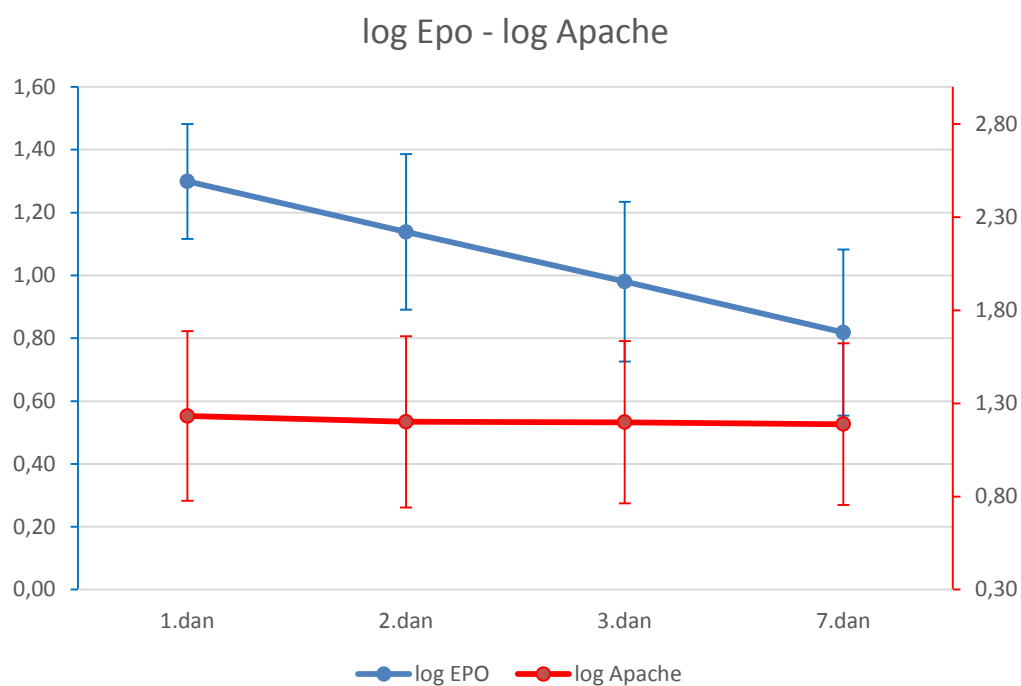
Korelacije između promene EPO i ostalih parametara rađene su u dve varijante. Obzirom da je EPO varijabla sa veoma velikim varijabilitetom, prikazane su korelacije promene logaritmovane vrednosti EPO sa logaritmovanim Apache i logaritmovanim IL-6.

**Tabela 28. Odnos nivoa EPO i Apache II skora**

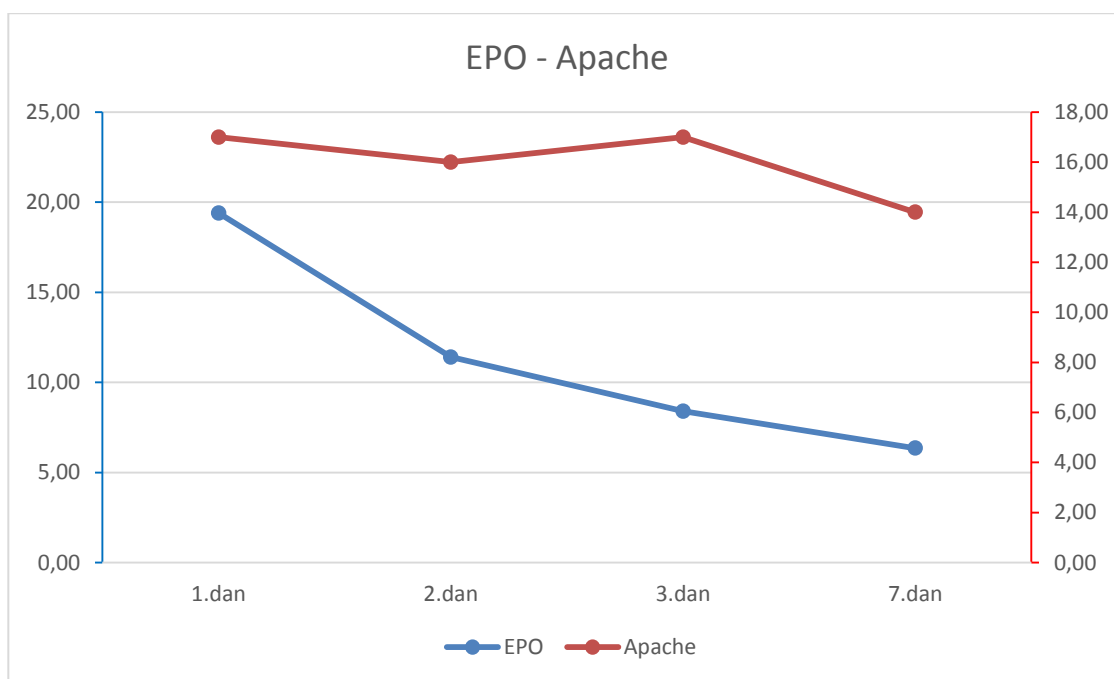
		Vreme				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
EPO (mU/mL)	1. dan	34.04	42.09	19.40	9.80	45.10
	2. dan	26.13	39.52	11.40	6.24	25.30
	3. dan	17.61	29.55	8.40	4.20	21.40
	7. dan	12.65	25.51	6.35	2.80	11.30
Apache	1. dan	18.93	11.04	17.00	13.90	19.00
	2. dan	18.96	14.18	16.00	12.00	20.00
	3. dan	19.12	14.99	17.00	12.00	20.00
	7. dan	19.44	17.64	14.00	10.70	18.00

Sa smanjenjem vrednosti eritropoetina opada i vrednost APACHE II skora (EPO-19,4 mU/mL, APACHE II 17 za prvi dan merenja; EPO 6,35 mU/mL, APACHE II 14 za sedmi dan merenja).





**Grafikon 13. Odnos nivoa EPO i Apache II skora (log)**



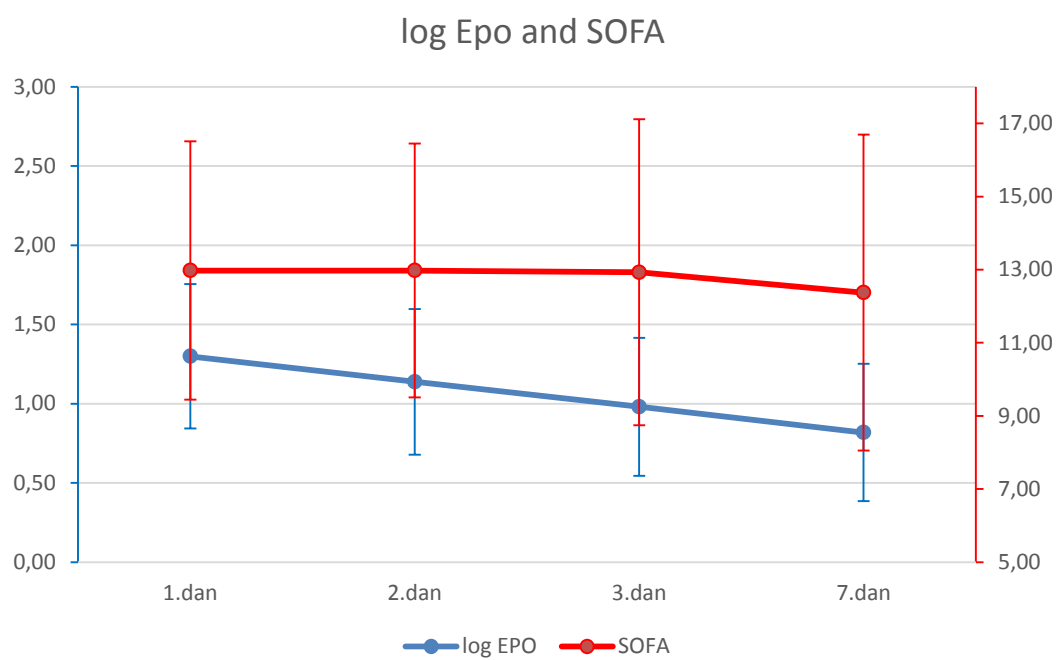
**Grafikon 13a. Odnos nivoa EPO i Apache II skora**

Testirajući promenu EPO i Apache MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i Apache skora ( $p=0,003$ ). Za testiranje je korišćena logaritmovana vrednost EPO i logaritmovana vrednost Apache skora. Ipak, iz grafikona vidimo da je povezanost statistički značajna, ali je kvantitativno mala.

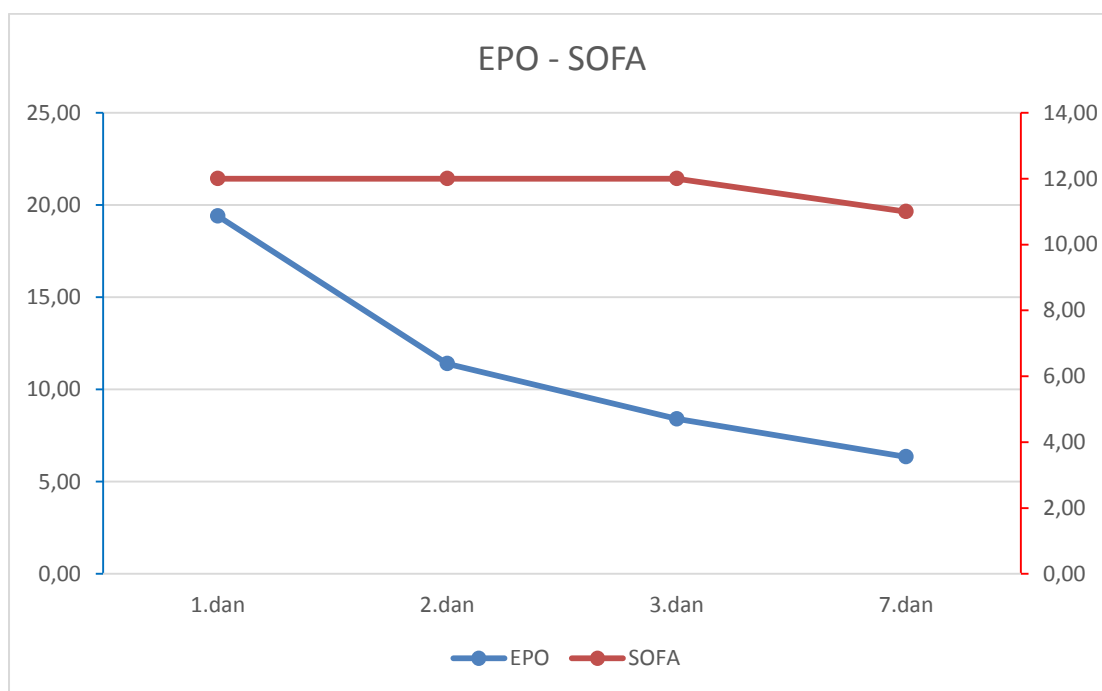
**Tabela 29. Odnos nivoa EPO i SOFA skora**

		Vreme				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
EPO (mU/mL)	1. dan	34.04	42.09	19.40	9.80	45.10
	2. dan	26.13	39.52	11.40	6.24	25.30
	3. dan	17.61	29.55	8.40	4.20	21.40
	7. dan	12.65	25.51	6.35	2.80	11.30
SOFA	1. dan	12.98	3.54	12.00	10.00	16.00
	2. dan	12.98	3.47	12.00	10.00	15.00
	3. dan	12.93	4.19	12.00	10.00	16.00
	7. dan	12.37	4.32	11.00	10.00	13.00

Sa opadanjem vrednosti eritropoetina, smanjuje se i vrednost SOFA skora (EPO-19,4 mU/mL, SOFA 12 za prvi dan merenja; EPO 6,35 mU/mL, SOFA 11 za sedmi dan merenja). Promena SOFA skora je manja od promene APACHE II skora jer je SOFA skor senzitivniji.



**Grafikon 14. Odnos nivoa EPO (mU/mL ) i SOFA skora (log)**

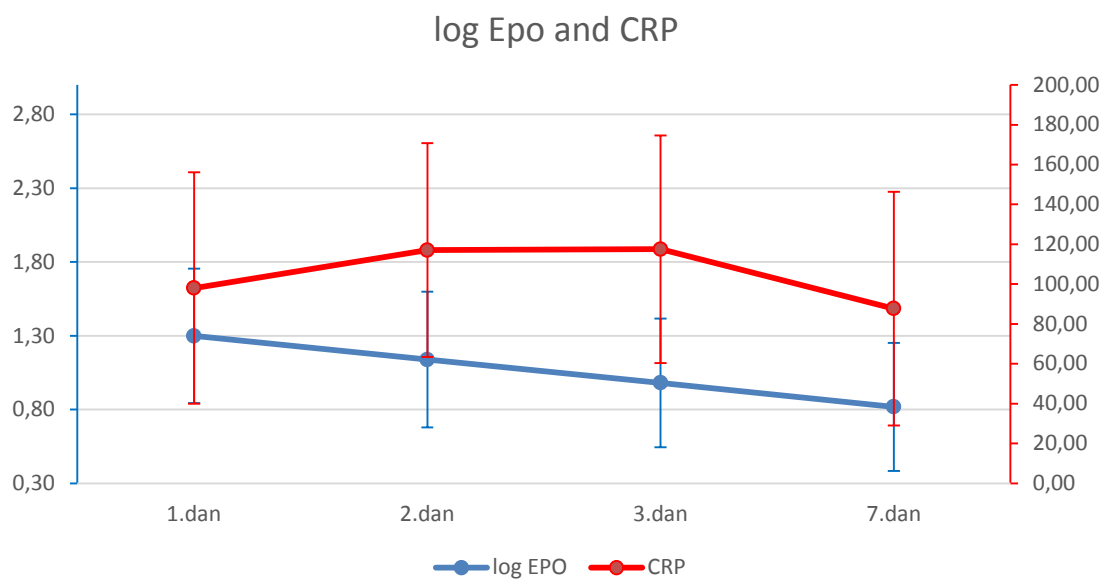


**Grafikon 14a. Odnos nivoa EPO i SOFA skora**

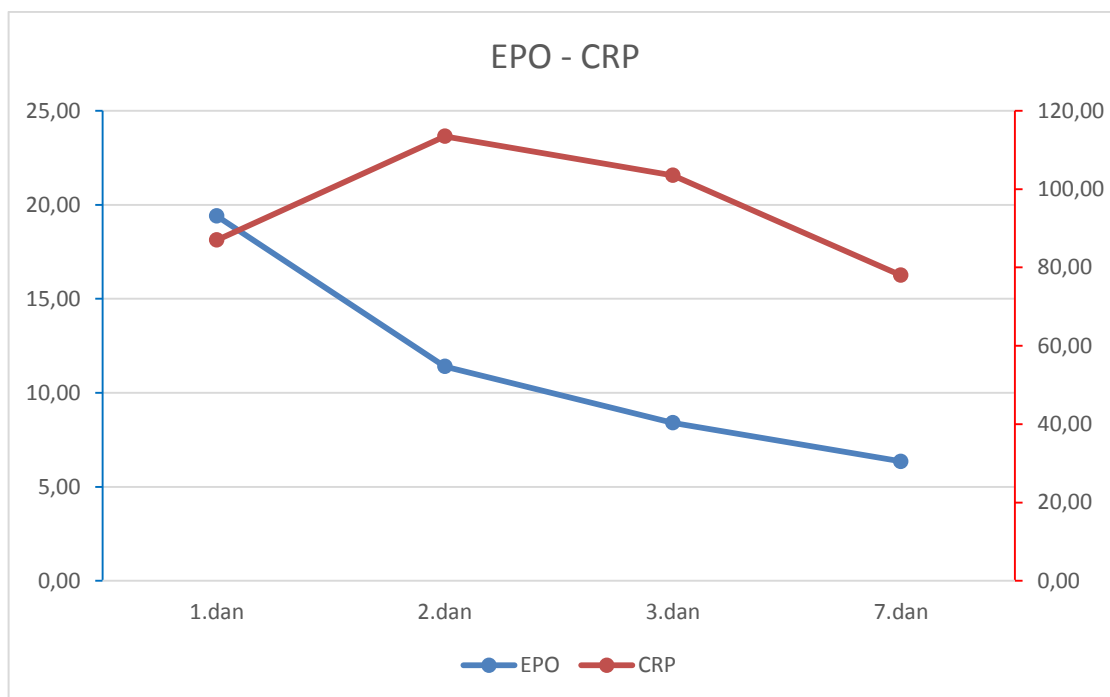
Testirajući promenu EPO i SOFA skora MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i SOFA skora ( $p=0,012$ ). Za testiranje je korišćena logaritmovana vrednost EPO i izvorna vrednost SOFA skora. Ipak, iz grafikona vidimo da je povezanost statistički značajna, ali je kvantitativno mala.

**Tabela 30. Odnos nivoa EPO i vrednosti CRP**

		Vreme				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
<b>EPO</b> (mU/mL)	<b>1. dan</b>	34.04	42.09	19.40	9.80	45.10
	<b>2. dan</b>	26.13	39.52	11.40	6.24	25.30
	<b>3. dan</b>	17.61	29.55	8.40	4.20	21.40
	<b>7. dan</b>	12.65	25.51	6.35	2.80	11.30
<b>CRP</b> (mg/L)	<b>1. dan</b>	97.98	58.09	87.00	53.50	139.50
	<b>2. dan</b>	117.07	53.71	113.50	78.00	153.00
	<b>3. dan</b>	117.52	57.10	103.50	75.00	146.00
	<b>7. dan</b>	87.68	58.64	78.00	42.00	125.00



**Grafikon 15. Odnos nivoa EPO i vrednosti CRP (log)**



**Grafikon 15a. Odnos nivoa EPO i vrednosti CRP**

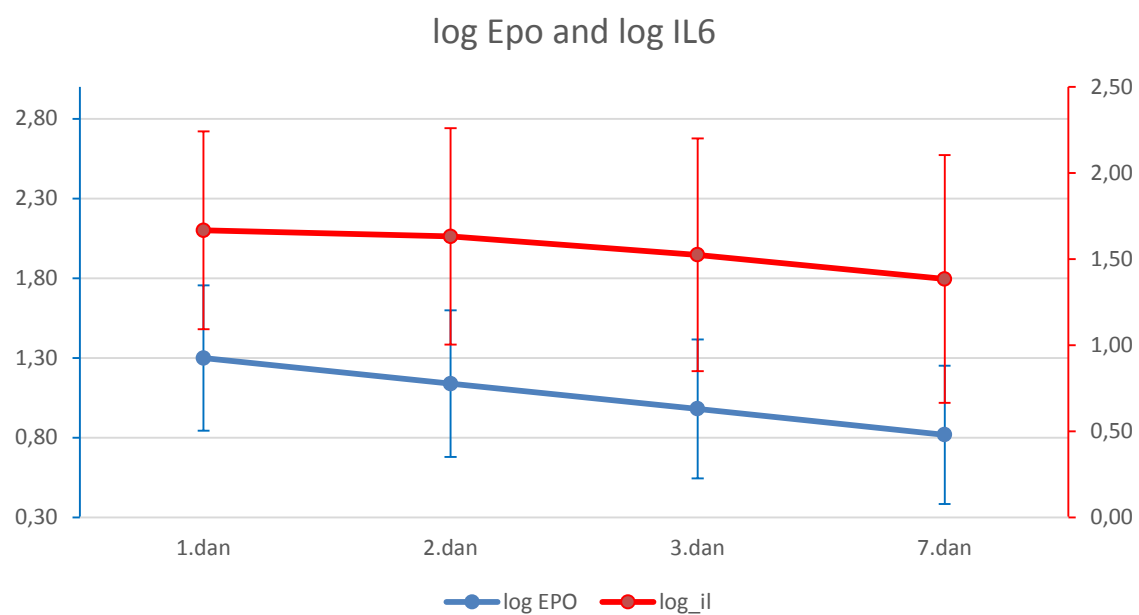
Testirajući promenu eritropoetina i CRP-a utvrđeno je da ne postoji veza između promene eritropoetina i CRP-a. CRP prati zapaljenjski proces u politraumu, ali ne korelira sa nivoom eritropoetina.

Testirajući promenu EPO i CRP-a MIX modelom, utvrđeno je da nema statistički značajne veze između promene EPO i CRP-a ( $p=0,905$ ). Za testiranje je korišćena logaritmovana vrednost EPO i izvorna vrednost CRP-a.

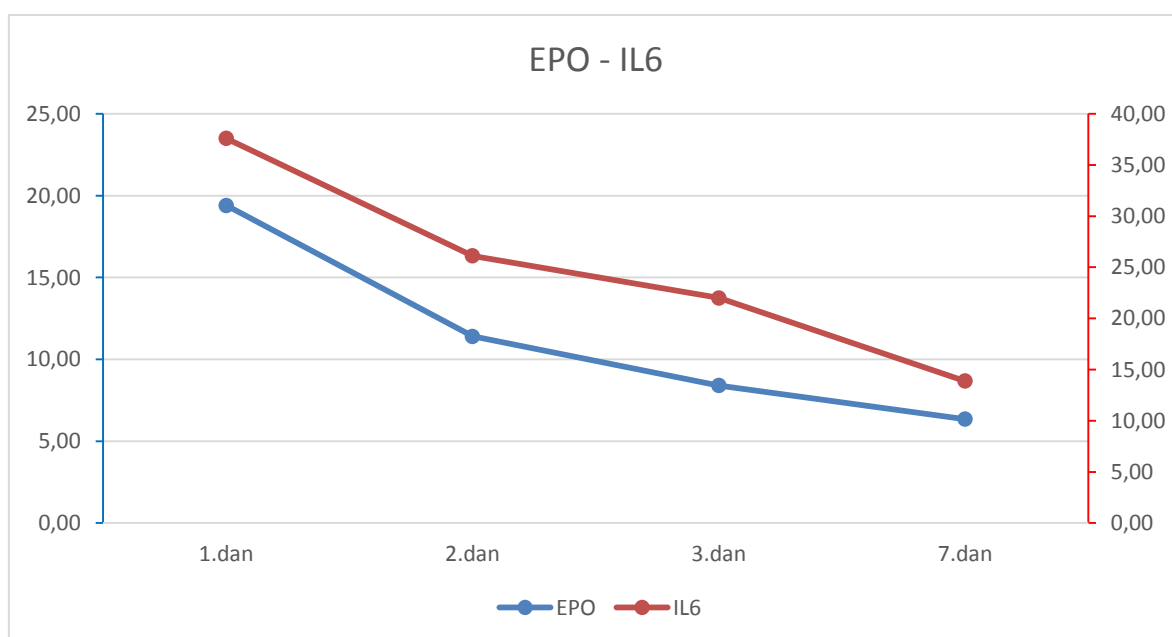
**Tabela 31. Odnos nivoa EPO i IL-6**

		Vreme				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
<b>EPO</b> (mU/mL)	<b>1. dan</b>	34.04	42.09	19.40	9.80	45.10
	<b>2. dan</b>	26.13	39.52	11.40	6.24	25.30
	<b>3. dan</b>	17.61	29.55	8.40	4.20	21.40
	<b>7. dan</b>	12.65	25.51	6.35	2.80	11.30
<b>IL-6</b> (pg/mL)	<b>1. dan</b>	121.67	232.53	37.61	19.40	107.00
	<b>2. dan</b>	144.24	297.59	26.11	16.20	111.65
	<b>3. dan</b>	137.17	277.06	22.00	12.11	74.32
	<b>7. dan</b>	122.31	265.33	13.88	7.43	50.93

Sa padom vrednosti eritropoetina smanjuje i vrednost interleukina 6 sa svakim sledećim merenjem. Ova dinamika nivoa IL-6 kao proinflamatornog citokina i kretanja EPO pokazuje direktnu srazmeru u toku poboljšanja stanja pacijenta, odnosno smanjenja stepena inflamacije.



**Grafikon 16. Odnos nivoa EPO i IL-6 (log)**



**Grafikon 16a. Odnos nivoa EPO i IL-6**

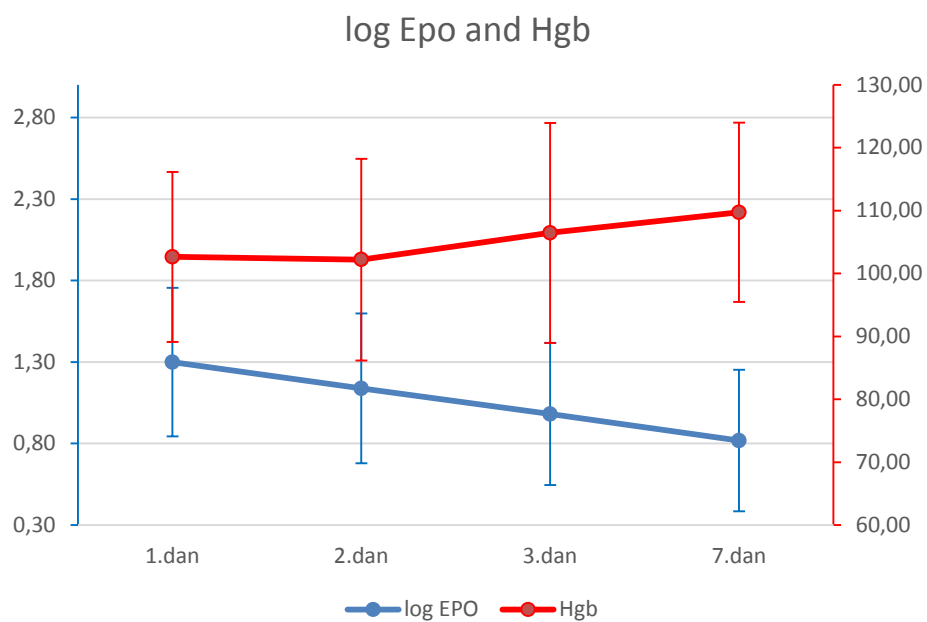
Testirajući promenu EPO i IL-6 MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i IL-6 ( $p < 0,001$ ). Za testiranje je korišćena logaritmovana vrednost EPO i logaritmovana vrednost IL-6. Iz grafikona se jasno vidi da pored značajnosti, evidentno je i da linije idu jedna uz drugu. Definitivno je zaključeno da EPO i IL-6 najviše koreliraju.

**Tabela 32. Odnos nivoa EPO i hemoglobina**

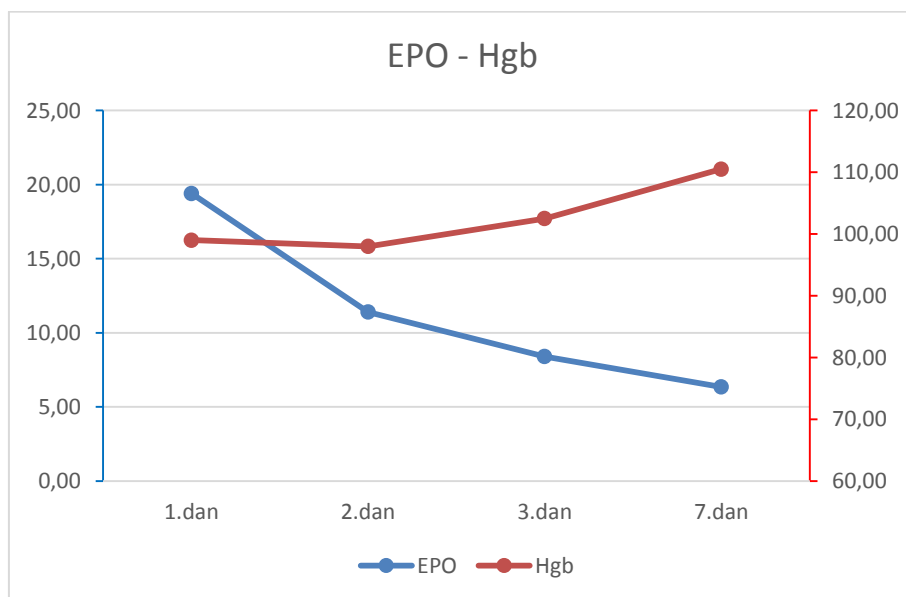
		Vreme				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
EPO (mU/mL)	1. dan	34.04	42.09	19.40	9.80	45.10
	2. dan	26.13	39.52	11.40	6.24	25.30
	3. dan	17.61	29.55	8.40	4.20	21.40
	7. dan	12.65	25.51	6.35	2.80	11.30
Hgb (g/dL)	1. dan	102.64	13.52	99.00	94.00	115.00
	2. dan	102.22	16.04	98.00	94.00	110.00
	3. dan	106.48	17.49	102.50	94.00	114.00
	7. dan	109.73	14.25	110.50	98.50	120.00

U svim merenjima utvrđeno je da postoji obrnuto srazmerna zavisnost eritropoetina i hemoglobina. Ovo je očigledno ako se uporede srednje vrednosti: (EPO 19,40-Hb 99,0; EPO 11,40-Hb 98,00; EPO 8,40-Hb 102,50; EPO 6,35-Hb 110,50). Ovo je očigledno na logaritmovanom grafikonu.





**Grafikon 17. Odnos nivoa EPO i hemoglobina (log)**



**Grafikon 17a. Odnos nivoa EPO i hemoglobina**

Testirajući promenu EPO i Hgb MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i Hgb ( $p=0,002$ ). Za testiranje je korišćena logaritmovana vrednost EPO i izvorna vrednost Hgb.

## 5. Diskusija

Jedan od najvećih izazova sa kojima se susreće savremena medicina jesu politraumatizovani pacijenti. Najpre je potrebna pravilna trijaža, a potom i adekvatan terapijski pristup svakom pacijentu, što u velikoj meri utiče na ishod lečenja. Terapija politraumatizovanih pacijena zahteva razvijene resurse i napore, multiple terapijske modalitete. dugotrajan boravak u jedinici intenzivnog lečenja kao i kompleksne rehabilitacione programe.

Analizom demografskih podataka ove studije uočava se da su politraumatizovani najčešće iz uzrasne grupe 50-75 godina. Dobijeni rezultati ovog istraživanja su pokazali da je prosečna starost pacijenata iznosila 56 godina, a aritmetička sredina 48.28 godina sa standardnom devijacijom od 19.684 i da je najmlađi pacijent uključen u studiju imao 16, a najstariji 88 godina. Ovi podaci u skladu su sa studijom sprovedenoj od strane Berber O. et al. koji su imali strukturu pacijenata sličnu našoj<sup>122</sup>. Isto tako, i u studiji Dijkink S. et al. prosečna starost pacijenata je bila u grupi pacijenata iz SAD 54,1 a u grupi pacijenata iz Holandije 56 godina<sup>123</sup>. Naspram rezultata ove studije, druge studije, kao što su Hyderr AA et al., Bemora JS. et al., Mohtasham-Amiri Z et al. pokazuju predominaciju mlađe populacije politraumatizovanih pacijenata, kao i predominaciju mlađih pacijenata u grupi ozbiljnije traumatizovanih, što se objašnjava činjenicom da su mladi aktivniji, mobilniji i samim tim u većem riziku od povređivanja<sup>124, 125, 126</sup>.

Daljom analizom demografskih podataka pokazano je da postoji predominacija muškog pola (74.4% muškaraca naspram 25.6% žena). Upoređivanjem naših rezultata sa rezultatima drugih studija utvrdili smo da su oni u skladu sa drugim studijama sprovedenim na ovu temu, kod kojih je takođe bilo više pacijenata muškog pola<sup>124,127-129</sup>. Objašnjenje za ovu razliku u učestalosti polova kod politraumatizovanih pacijenata leži u etiologiji povređivanja<sup>130</sup>. Kako su dva najčešća etiološka faktora politraumatizma saobraćajne nezgode i pad sa visine, a upravo su muškarci najbrojniji učesnici u saobraćaju i najčešće obavljaju poslove na visinama, tako kod njih češće dolazi do politraumatizma<sup>130</sup>. Isto tako sama priroda muškaraca govori u prilog agresivnijem ponašanju, koje pak može dovesti

do nastanka traume <sup>130</sup>. Saobraćajni traumatizam bio je najčešći uzrok povrede (62.8%) ispred pada sa visine (30.2%) i povreda izazvanih upotrebom hladnog oružja (7%). U studiji koja je sprovedena od strane Hyderr AA et al. zastupljenost saobraćajnih nezgoda i pada sa visine bila je blago niža ali su to i kod njih bili dva najčešća uzroka politraume <sup>124</sup>. Ako se detaljnije analizira, navedeni podaci govore da je većina ljudi povređena u saobraćaju ili padom sa visine i da su to ljudi u proseku stari 48.26 godina, pa možemo reći da je to nešto starija populacija. Zanimljiva je činjenica, koja je i potvrđena ovom doktorskom disertacijom, da se u saobraćaju teže povređuju stariji i iskusniji vozači nego mlađi, iako bi se očekivalo drugačije<sup>131,132</sup>. Na prvi pogled, najčešće mlađi vozači usled neiskustva izazivaju saobraćajne nezgode, ali te nezgode su po svojoj prirodi većinom manje opasne. Sa druge strane, stariji vozači izazivaju saobraćajne nezgode sa ozbiljnijim posledicama, što se može objasniti smanjenjem reakcionog vremena za reagovanje u kriznim situacijama kao i sniženim refleksima i prisustvom brojnih komorbiditeta <sup>131,132</sup>. U literaturi se nalazi podatak da pri radu sa visine češće budu povređeni mlađi radnici nego stariji, zbog toga što su mlađi neiskusniji, dok su stariji dobro obučeni, sa velikim iskustvom i znaju kakvu zaštitnu opremu da koriste<sup>133</sup>.

Trajanje hospitalizacije za pacijente uključene u studiju je podeljeno na kraće od sedam dana i duže od sedam dana. Od ukupnog broja pacijenata, 67.4% je bilo hospitalizovano duže od sedam dana, dok je 32.6% pacijenata bilo hospitalizovano kraće. Ukoliko se vratimo na uvod i definiciju politraume, shvatamo da su to veoma teški i komplikovani pacijenti, kojima je potrebna kontinuirana, kompleksna i intenzivna terapija i koji i pored velikog zalaganja medicinskog osoblja imaju veliki broj komplikacija, te je stoga i razumljivo da ti pacijenti zahtevaju duže lečenje i to najčešće u jedinicama intenzivne nege. Dužina hospitalizacije razlikuje se u drugim studijama sprovedenim na ovu temu. Tako je u studiji sprovedenoj od strane Paydar S. et al. prosečno trajanje hospitalizacije iznosilo je 7.4 dana sa maksimalnim trajanjem hospitalizacije od 21 dana<sup>134</sup>. U radu Abedzadeh-Kalahroudi M. et al. poređene su dužine hospitalizacije u grupi ljudi koji su se posle trauma vratili na posao i grupi onih koji se posle trauma nisu mogli vratiti na svoje

radno mesto<sup>135</sup>. U grupi ljudi koji su se vratili na svoje radno mesto posle trauma najviše je bilo pacijenata kojima je hospitalizacija trajala 1-6 dana, dok je u drugoj grupi najviše ljudi hospitalizovano preko šest dana<sup>135</sup>. Rezultati su analizirani na ovaj način, jer je radna rekovalscencija parametar koji ukazuju na adekvatan oporavak<sup>135</sup>. Ako analiziramo mortalitet, videćemo da iznosi 10.5%, dok je prežvelih pacijenata bilo 89.5% a za 11.5% pacijenata nemamo podataka o ishodu. Studija sprovedena od strane El Mestoui Z. et al došla je do nešto drugačijih podataka<sup>136</sup>. Kod njih je od 1073 politraumatizovana pacijenta umrlo 19.1% tokom boravka u bolnici<sup>136</sup>. Ova činjenica može se objasniti mnogo većom serijom obrađenih pacijenata. Studija rađena u saradnji SAD i Holandije gde su upoređivali politraumatizovane pacijenta u ove dve države pokazala je slične rezultate kao i kod nas<sup>123</sup>. U SAD mortalitet je bio 11% dok je u Holandiji 10%. Ako uporedimo trajanje hospitalizacije, primećujemo da je ona kod nas nešto duža u odnosu na SAD i Holandiju<sup>123</sup>. Takođe starost i pol politraumatizovanih pacijenata se u ovoj studiji slažu sa našim podacima. Isto tako i etiologija politraume je u skladu sa našom studijom <sup>123</sup>.

U našoj studiji prosečna vrednost ISS skora, skora koji se koristi kao zlatni standard u klasifikaciji ozbiljnosti politraumatizovanih pacijenata bila je  $39.93 \pm 13.852$ . Minimalni ISS skor iznosio je 17 a maksimalni 75. Kako ISS skor predstavlja skor težine povrede možemo zaključiti da je većina pacijenata imala komplikovanu politraumu <sup>137-139</sup>. Ovom visokom vrednošću ISS skora možemo objasniti i činjenicu da je većina pacijenata bila hospitalizovana duže od sedam dana. Pacijenti sa komplikovanom politraumom zahtevaju duže bolničko lečenje i često neodložnu operaciju zbog neposredne životne ugroženosti<sup>137</sup>. Djink S. et al u svojoj studiji su pokazali da je kod njihovih pacijenata mediana ISS skora iznosila 25 u SAD, a 21 u Holandiji dok je medijana kod nas iznosila 41, što pokazuje težinu teške traume pacijenata uključenih u studiju, pa možemo reći i veći izazov za medicinsko osoblje pri zbrinjavanju ovih pacijenata<sup>123</sup>. Rau CS et al. takođe su u svojoj studiji imali medijanu ISS skora manju nego kod nas, ali nešto veću u odnosu na prethodnu studiju<sup>140,29</sup>. Prednosti ISS skora su u tome što on uspešno integriše anatomske lokalizacije povreda i na osnovu toga može biti prediktor ishoda kod

traumatizovanih pacijenata. Nedostatak ISS skora ogleda se u tome što je veoma teško u jedinicama hitne službe računati ovaj skor, kao i da ima smanjenu prediktivnu vrednost kod pacijenata sa ozbiljnim povredama jedne telesne regije. ISS skor >15 povezan je sa mortalitetom od 10% i upravo su naši podaci u skladu sa referentnom literaturom<sup>141,142</sup>. Još jednom treba napomenuti i etiologiju politraume kada analiziramo ISS skor. Veza između saobraćajne etiologije politraume kao najčešćeg uzročnika i ISS skora leži u mehanizmu povređivanja u saobraćaju. Prilikom saobraćajnih nezgoda dolazi do povreda više regiona tela (glava, vrat, grudni koš, ekstremiteti, abdomen...) pa je samim tim je i ISS skor viši. U ovome leži objašnjenje zašto je u našoj studiji prosečna vrednost ISS skora toliko velika<sup>76</sup>.

Analizom vrednosti APACHE II skora, fiziološkog skora za procenu traume, određivanog prvog, drugog i trećeg i sedmog dana hospitalizacije, nije pokazana statistički značajna razlika između ova četiri merenja. Međutim kada smo podelili pacijente u dve grupe, grupu koja je imala pozitivan klinički tok i grupu koja je imala negativan klinički tok, u prvoj grupi sa pozitivnim ishodom postoji statistički značajna razlika između ova četiri vremena, dok u grupi sa pozitivnim tokom nema statistički značajne razlike. Kod pacijenata koji su imali pozitivan tok, vrednosti APACHE II skora u svakom sledećem merenju su bile značajno manje, što znači da se pacijent oporavlja te mu se stabilizuju funkcije, a samim tim pada vrednost APACHE II skora<sup>143, 144</sup>. Razlog zbog kojeg nema značajne razlike kod pacijenata sa negativnim tokom u ova četiri merenja možda leži u malom broju pacijenata sa smrtnim ishodom (samo četiri), pa bi eventualno na nekom većem uzorku mogli očekivati drugačiji rezultat u smislu značajnijeg rasta vrednost APACHE II skora.

Ako uporedimo vrednosti APACHE II skora u svakoj vremenskoj tački između pacijenata sa pozitivnim i negativnim tokom bolesti, primećuje se statistički značajna razlika, odnosno veće vrednosti APACHE II skora u grupi pacijenata sa negativnim tokom. Studije su pokazale da vrednost APACHE II skora na prijemu u urgentni centar kao i vrednosti APACHE II skora prvog dana posle prijema imaju odličnu prediktivnu vrednost kod traumatizovanih pacijenata<sup>144,145</sup>. APACHE II skor, iako odličan prognostički sistem, ima i neka ograničenja kao što je činjenica

da ne uzima u obzir prehospitalnu intervenciju, koja u nekim slučajevima može značajno da poboljša stanje pacijenta<sup>145</sup>. Uspešna prehospitalna intervencija smanjuje APACHE II skor i dovodi do toga da se smanjuje pacijentov stvarni rizik na prijemu u urgentni centar <sup>145</sup>.

U ovoj studiji je od patofizioloških scoring-sistema korišćen je i SOFA skor. Analizirajući dobijene vrednosti, primećuje se da postoji značajna statistička razlika između sva četiri merenja u smislu smanjivanja vrednosti SOFA skora u svakom sledećem merenju. Naknadnim poređenjem primećeno je da postoji statistički značajna razlika između drugog i sedmog dana merenja, a da je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti kada je u pitanju razlika između prvog i sedmog dana merenja. Ukoliko podelimo pacijente, kao i u slučaju APACHE II skora, na grupu sa pozitivnim i grupu sa negativnim kliničkim tokom, primećeno je da u obe grupe postoji statistički značajna razlika između ova četiri merenja. U grupi sa negativnim tokom vrednost SOFA skora u svakom sledećem merenju raste, što je očekivano zbog pogoršanja stanja pacijenta, dok je u grupi pacijenata sa pozitivnim tokom situacija obrnuta. Svakim sledećim merenjem vrednost SOFA skora bila je manja, što je takođe bilo za očekivati s obzirom da sa poboljšavajem funkcija organizma, pacijent izlazi iz kritičnog statusa i vrednost SOFA skora po definiciji opada, da bi na poslednjem merenju sedmog dana ta vrednost bila na najnižem nivou od početka merenja. Upoređivanjem vrednosti u svakoj vremenskoj tački kod obe grupe pacijenata utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika i to tako da su veće vrednosti SOFA skora zabeležene kod pacijenata sa negativnim kliničkim tokom bolesti. Ovi rezultati su u skladu sa očekivanjima i sa literaturom, s obzirom da SOFA skor pokazuje funkciju organizma, pa tako kod pacijenata sa negativnim kliničkim tokom po definiciji treba da ima veću vrednost u odnosu na preživjele pacijente<sup>146,147</sup>. Iz navedenog moglo bi se zaključiti da je SOFA skor bolji u predikciji ishoda u odnosu na APACHE II skor. Podaci iz literature govore u prilog oba skora. Studija rađena od strane Hwang SY. et al pokazala je da nema razlike u predikciji ishoda kod traumatizovanih pacijenata u odeljenjima intenzivne nege između SOFA i APACHE II skora<sup>147</sup>.

Analizirajući vrednosti eritropoetina kod pacijenata 24h, 48h, 72h i sedmog dana od prijema, primećeno je da postoji statistički značajna razlika između ova četiri merenja i to tako da su vrednosti eritropoetina sve manje sa svakim sledećim merenjem. Dodatnim poređenjima utvrđeno je i da postoji značajna razlika između svakog merenja. Daljim deljenjem pacijenata u dve grupe, sa pozitivnim i negativnim kliničkim tokom, vrednosti eritropoetina se i kod njih razlikuju sa svakim merenjem tako da i u jednoj i u drugoj grupi dolazi do smanjivanja vrednosti nivoa eritropoetina. Ako još detaljnije uporedimo vrednosti, primećuje se da postoji statistički značajna razlika između svih merenja kod pacijenata sa pozitivnim kliničkim tokom, sa najvećom izmerenom vrednošću eritropoetina prvog dana. U grupi pacijenata sa negativnim kliničkim tokom značajna je razlika između EPO prvog i trećeg dana, prvog i sedmog dana i drugog i sedmog dana, sa najvećom izmerenom vrednošću eritropoetina prvog dana. Naknadnim poređenjem kod obe grupe u svakoj vremenskoj tački utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u sva četiri merenja, sa znatno višim vrednostima kod pacijenata sa negativnim kliničkim tokom. Ovi podaci su u skladu sa literaturom, s obzirom na ulogu eritropoetina u politraumi. Naime, prilikom povrede dolazi do ishemije i oštećenja tkiva i kao reakcija na to luči se povećana količina eritropoetina<sup>148</sup>. Istraživanja su pokazala da mnoga tkiva imaju sposobnost da proizvode i lokalno ispuštaju eritropoetin kao odgovor na hipoksični, biohemijski i fizički stres i tako štite sebe od ishemije i reperfuzijskog oštećenja, ali isto tako eritropoetin ima i antiapoptoični efekat i pospešuje regeneraciju tkiva<sup>149-151</sup>. Količina eritropoetina izlučenog za vreme povrede direktno je srazmerna ozbiljnosti i opsežnosti povrede<sup>148</sup>. Posttraumatska anemija kod politraumatizovanih pacijenata izazvana je hemoragijom, smanjenim životnim vekom eritrocita i neadekvatnom eritropoezom<sup>152</sup>. Kod ovih pacijenata dodatni faktori rizika za anemiju postoje i tokom boravka u odeljenjima intenzivne nege i to su: često uzimanje krvi za analize, klinički manifestno ili okultno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, gubitak krvi tokom hirurških procedura i izmenjen odgovor kostne srži na eritropoetin<sup>152-154</sup>. Svi ovi faktori zajedno mogu da dovedu do anemije. Takođe sistemski inflamatorni odgovor pospešuje razvoj anemije. Anemija je povezana sa povećanim mortalitetom, neuspehom mehaničke

ventilacije, infarktom miokarda, što samo dodatno otežava već ozbiljno narušeno stanje pacijenata sa politraumom<sup>152,153</sup>. Stoga se postavlja pitanje lečenja anemije. Više od jedne trećine pacijenata u intenzivnoj nezi prima transfuzije eritrocita<sup>155,156</sup>. Kako transfuzija nije najidealnija metoda zbog mogućih neželjenih reakcija koje mogu nastupiti posle njene primene, sve se više traga za boljim rešenjem. Neke od neželjenih reakcija transfuzije su nozokomijalne infekcije TRALI (transfusion-related acute injury), TRIM (transfusion related immunomodulation) i TACO (transfusion related circulatory overload)<sup>152,157</sup>. Kao što je već napomenuto, pacijenti sa politraumom spadaju u teške i komplikovane pacijente pa se mora voditi računa da se liberalnim transfuzijama stanje pacijenta dodatno ne naruši neželjenim dejstvima transfuzije. Velika studija pod nazivom „TRICC trail“ analizirala je dve grupe pacijenata. U jednoj su bili pacijenti kojima se liberalno davala transfuzija da bi se nivo hemoglobina održavao 10-12 g/dl, dok su u drugoj bili pacijenti koji su primili manje transfuzije u odeljenjima intenzivne nege da bi im se nivo hemoglobina održavao na nivou od 7-9 g/dl, te se transfuzija primenjivala samo ukoliko vrednosti hemoglobina padnu ispod 10 g/dl u prvoj, odnosno ispod 7g/dl u drugoj grupi. Rezultati su pokazali da je grupa pacijenata sa restriktivnim transfuzijama imala mnogo manji mortalitet od grupe sa liberalnijim transfuzijama<sup>152,153,155</sup>. Opservacione studije sprovedene u zapadnoevropskim zemljama i u SAD pokazale su da je povećana količina transfuzija kod pacijenata prediktor mortaliteta<sup>152</sup>. Smanjena vrednost kiseonika u tkivima predstavlja glavni stimulus za oslobađanje eritropoetina<sup>152,154</sup>. Postoji veliki broj studija na ovu temu koje su pokazale različite rezultate. Tako su, u studiji sprovedenoj od strane Rogiers et al. u grupi pacijenata sa anemijom nađene manje koncentracije eritropoetina nego kod kontrola<sup>158</sup>. U istraživanju kod pedijatrijskih pacijenata (Krafta, Jacobs i saradici) nađene su povišene vrednosti eritropoetina kod pacijenata sa anemijom<sup>159</sup>. Ovakvi rezultati su implicirali terapijsku upotrebu eritropoetina. Međutim, iako ovi rezultati o vrednostima eritropoetina variraju, svi autori se slažu u jednom: odgovor na terapijski primenjen eritropoetin se povećava kod kritično povređenih pacijenata<sup>152,160</sup>. Prva studija sprovedena na ovu temu bila je pilot studija od 160 pacijenata odeljenja intenzivne nege kojima je davan EPO u dozama 300 U/kg/dnevno tokom pet dana<sup>31</sup>. Druga studija je uključila 1302



pacijenta iz 65 medicinskih centara u SAD i ovde su korišćene znatno manje doze nego u prethodnoj studiji, 40.000 U/nedeljno. Obe studije su pokazale da je kod pacijenata koji su bili tetirani eritropoetinom korišćeno mnogo manje transfuzije i samim tim je bila smanjena učestalost njenih neželjenih dejstava<sup>152</sup>. U studiji sprovedenoj u Iranu od strane Alibai E. et al. proučavan je efekat eritropoetina na oporavak neuroloških funkcija nakon povreda kičmene moždine. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe. Jedna grupa pacijenata je primala metilprednizolon natrijum sukcinat sa placebo, dok je druga grupa primala metilprednizolon natrijum sukcinat i eritropoetin u dozi od 500 U/kg na prijemu i još 500 U/kg nakon toga. U grupi koja je primala eritropoetin primećen je značajan napredak u oporavku neuroloških funkcija u odnosu na grupu koja je primala placebo<sup>161</sup>. Nichol A. i saradnici su pokazali u svojoj studiji da primena eritropoetina kod pacijenata sa povredama mozga dovodi do smanjenja neurološkog oštećenja i do poboljšanja oporavka neuroloških funkcija<sup>162-165</sup>. Postoje istraživanja koja potvrđuju i primenu eritropoetina kod opekotina<sup>166</sup>. Giri P. i saradnici su pokazali da primena eritropoetina (bilo topikalnom aplikacijom ili infuzijom) ubrzava neovaskularizaciju, reepitelizaciju i zarastanje rane kod pacijenata sa opekotinama drugog stepena<sup>166,167</sup>. Xin H. i saradnici su pokazali u svojoj meta-analizi da kod pacijenata sa transplantiranim bubregom primena eritropetina ima protektivan efekat na graft<sup>168</sup>. S druge strane, primena eritropoetina kod kritično obolelih pacijenata ne prevenira nastanak akutne bubrežne insuficijencije, ne smanjuje potrebu za dijalizom, niti smanjuje mortalitet<sup>169</sup>. Nasuprot saznanjima za akutnu bubrežnu insuficijenciju, primena eritropoetina kod hronične bubrežne insuficijencije smanjuje oštećenje bubrega i oksidativni stres i usporava progresiju ateroskleroze<sup>170</sup>. Istraživanja su pokazala da primena eritropoetina kod onkoloških bolesnika na hemoterapiji koji su razvili anemiju utiče na smanjenje učestalosti poseta lekaru, pacijenti se bolje osećaju i bolje podnose hemoterapiju<sup>171</sup>. Eritropoetin ima pozitivan uticaja i na tok multiple skleroze. Siren i saradnici su pokazali da primena eritropoetina kod pacijenata obolelih od multiple skleroze utiče na poboljšanje motornih i kognitivnih funkcija<sup>164</sup>. Eritropoetin se takođe primenjuje sa velikim uspehom i kod pacijenata sa anemijom usled hronične radijacione enteropatije<sup>172</sup>. U prilog terapije

eritropoetinom govori i prikaz slučaja iz 1992. godine pacijentkinje (Jehovin svedok) koja je preživela bez transfuzije krvi upravo zahvaljujući terapiji eritropoetinom (devet ampula po 4000U)<sup>173</sup>. Međutim, postoje dokazi da kod primene eritropoetina i sledstvene smanjene potrebe za transfuzijom, kod pacijenata dolazi do trombotičnih komplikacija, ako nisu bili na profilaksi duboke venske tromboze. Pokazano je da eritropoetin ima uticaja i na megakariocite i da pri primeni eritropoetina dolazi do povećanja broja trombocita, kao i poboljšanja odnosa hematokrita i hemoglobina<sup>174</sup>. Ovi podaci nas upozoravaju da se, iako je EPO terapija budućnosti, mora voditi računa kojim pacijentima treba dati EPO a kojima ne, odnosno kod kojih je transfuziju terapija izbora.

Upoređujući kako se ponaša APACHE II skor u odnosu na promenu eritropoetina, korišćeme su logaritmovane vrednosti i primećuje se statistički značajna povezanost. Sa smanjenjem vrednosti eritropoetina opada i vrednost APACHE II skora. Opadanje nivoa eritropoetina je brže nego pad vrednosti APACHE II skora, što je očekivano s obzirom da se APACHE II skor po definiciji sastoji iz više promenljivih varijabli potrebnih za njegovo izračunavanje, pa je stoga, sa poboljšavanjem stanja pacijenta, mnogo indikativnija promena APACHE II skora. Primećena povezanost je u skladu sa literaturom. Kako se poboljšava stanje pacijenta, opada vrednost endogenog eritropoetina, dok se vrednosti promenljivih koje su potrebne za izračunavanje APACHE II skora popravljaju i ulaze u referentne opsege<sup>143,148</sup>. Ako uporedimo izvorne vrednosti eritropoetina i APACHE II skora, može se primetiti da tek posle trećeg merenja pad eritropoetina počinje da prati i APACHE II skor.

Testirajući promenu eritropoetina i SOFA skora, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene logaritmovanih vrednosti eritropoetina i izvorne vrednosti SOFA skora. Sa opadanjem vrednosti eritropoetina, smanjuje se i vrednost SOFA skora; međutim ta promena SOFA skora je mala jer se pri računanju koristi više promenljivih, pa je i pad vrednosti SOFA sporiji u odnosu na vrednosti eritropoetina. I ovi podaci su u skladu sa literaturom. Trend kretanja vrednosti SOFA skora u odnosu na vrednosti eritropoetina sličan je kao kod APACHE II skora<sup>148,175</sup>.

CRP, kao marker sistemskog inflamatornog odgovora, našao je svoje mesto i kod politraumatizovanih pacijenata. Brojne studije su rađene na ovu temu i pokazano je da se kod traumatizovanih pacijenata nalaze povećane vrednosti CRP-a<sup>176,177</sup>. Međutim interesantno je da vrednosti CRP ne kolerišu sa ISS skorom, odnosno nema povezanosti između anatomske težine traume i vrednosti CRP-a<sup>176</sup>. Testirajući promenu eritropoetina i CRP-a utvrđeno je da nema statistički značajne veze između promene eritropoetina i CRP-a. Logaritmovanjem se korelacija takođe nije dobila. Može se zaključiti da CRP jeste povišen kod traumatizovanih pacijenata, ali ne bi se mogao upotrebiti u proceni ozbiljnosti traume, niti se njegove vrednosti mogu koristiti u predikciji ishoda. Podaci iz literature pokazuju da vrednosti CRP-a jesu povišene kod traumatizovanih pacijenata ali ne postoji korelacija između vrednosti CRP-a i težine politraume<sup>176</sup>. Vrednosti CRP-a ne korelišu sa ISS skorom pa tako nije pogodan za procenu ishoda kod politraumatizovanih pacijenata<sup>176</sup>.

Još jedan marker sistemskog inflamatornog odgovora koji je proučavan bio je interleukin 6. Analizirajući korelaciju IL-6 i eritropoetina, primećeno je da postoji značajna statistička korelacija između ova dva parametra. Utvrđeno je da se sa padom vrednosti eritropoetina smanjuje i vrednost interleukina 6 svakim sledećim merenjem. Ovo bi se moglo objasniti dinamikom kretanja nivoa IL-6 kao proinflamatornog citokina u toku poboljšanja stanja pacijenta, odnosno smanjenja stepena inflamacije. Ovi podaci iz studije su u skladu sa literaturom<sup>176,177</sup>. Ranije je pokazano da kod traumatizovanih pacijenata kao odgovor na povredu i oštećenje tkiva i organa dolazi do razvoja sistemske inflamacije, pa samim tim i do porasta vrednosti markera inflamacije, a među njima i interleukina 6<sup>176,177</sup>. Isto tako je pokazano da interleukin 6 korelišu sa ISS skorom, pa se može koristiti i za procenu ozbiljnosti politraume<sup>176</sup>. U studiji sprovedenoj od strane Sapan HB. et al. pokazano je da je gornja granica vrednosti interleukina 6 iznosi 50 pg/ml. Iznad te granice dolazi do dekompenzacije inflamatornog odgovora i brzog pada vrednosti citokina, što je povezano sa izrazito lošom prognozom<sup>178</sup>. Kod nas su prosečne vrednosti interleukina 6 zabeležene prvog dana merenja (37.61 pg/ml), pa možemo reći da su naši pacijenti bili kompenzovani u pogledu sistemskog inflamatornog odgovora. Pronađeno je da je produkcija interleukina 6 u teškoj

traumi pod uticajem monocitnog hemotaktičkog proteina 1/CCL2, monokin inducibilni interferonom  $\gamma$  (MIG)/CXCL9 i IP-10/CXCL10. Kod umereno teške traume je pod uticajem MIG/CXCL9 i monocitnog hemotaktičkog proteina 1/CCL2, a kod lake traume pod uticajem MIG/CXCL9<sup>179</sup>. U nedavnim istraživanjima došlo se i do saznanja da vrednosti interleukina 6 kod politraumatizovanih pacijenata ne zavise od polimorfizma gena za interleukin 6<sup>180</sup>.

Analizirana je i povezanost eritropoetina i hemoglobina kod politraumatizovanih pacijenata. Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između vrednosti eritropoetina i hemoglobina. Ta povezanost je obrnuto srazmerna: kako se smanjuje vrednost eritropoetina sa svakim merenjem, vrednost hemoglobina raste. Upoređivane su i logaritmovane i izvorne vrednosti eritropoetina i hemoglobina. Kao što se i očekivalo, najniže vrednosti hemoglobina bile su kada je eritropoetin bio najviši i to je zabeleženo prvog dana merenja, dok su najviše vrednosti hemoglobina bile kada je eritropoetin bio najniži, sedmog dana merenja. Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturom jer ishemija tkiva i smanjeno dopremanje kiseonika povećava vrednost eritropoetina. Pošto je kod politraumatizovanih pacijenata česta anemija, očekuje se da vrednosti hemoglobina budu na niskom nivou<sup>152,154</sup>. Interesantno je primetiti da se vrednosti hemoglobina održavaju na istom nivou prvog i drugog dana merenja i da tek od trećeg dana počinju da rastu. Ovo bi moglo biti objašnjeno posttraumatskim periodom, koga prate intenzivne terapijske i dijagnostičke procedure, koje zajedno povećavaju gubitak krvi i rizik od anemije<sup>152</sup>.

## 6. Zaključci

1. Pacijenti uključeni u ovu studiju bili su pretežno muškog pola. Većina pacijenata bila je u petoj i šestoj deceniji života.

- Najčešći etiološki faktor povređivanja bio je saobraćajni udes.
- Prosečna vrednost ISS skora bila je 39.93, iz čega se može zaključiti da je većina pacijenata imala teške i složene povrede.
- Analiza APACHE II skora u odnosu na tok bolesti i ishod pokazuje da postoji značajna razlika kod pacijenata kod kojih je došlo do smrtnog ishoda u odnosu na preživjele.
- Analiza SOFA skora u odnosu na tok bolesti i ishod pokazuje da postoji značajna razlika kod pacijenata kod kojih je došlo do pojave sistemskih komplikacija. Razlika je takođe značajna kod pacijenata koji su preživeli u odnosu na one sa smrtnim ishodom.

2. Za vrednosti nivoa eritropoetina utvrđeno je da u ovoj studijskoj grupi postoji statistički visoko značajna razlika u odnosu na težinu povrede, prikazanu praćenim skorovima.

- Kada se uzorak podeli po ishodima, u grupi pacijenata koji nisu imali smrtni ishod postoji značajna razlika u odnosu na grupu sa smrtnim ishodom.
- Utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i Apache II skora.
- Takođe je utvrđeno da postoji statistički značajna veza između promene EPO i SOFA skora.
- Utvrđeno je da nema statistički značajne veze između promene EPO i CRP-a.
- Utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i Hgb.
- Utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i IL-6.

Definitivno je zaključeno da EPO i IL-6 najviše koreliraju u odnosu na sve ispitivane parametre (APACHE II, SOFA, CRP).

3. Kada se uradi komparacija između živih i umrlih, u svim merenjima je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika.
- Prema tome, može se zaključiti da nivo eritropoetina može biti parametar prognoze ishoda kod politraumatizovanih pacijenata.

## 7. Literatura

1. Marx J. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mosby (Elsevier). 2010;243-842. ISBN 978-0-323-05472-0.
2. Hemmila MR, Jakubus JL, Maggio PM et al. Real money: complications and hospital costs in trauma patients. *Surgery*. 2008;144(2):307-16.
3. Norton R, Kobusingye O. Injuries. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(18):1723-30.
4. Fingerhut LA, Aharonson-Daniel L, MacKenzie E, Davies M. Center for Disease Control. The Barell Injury Diagnosis Matrix, Classification by Body Region and Nature of the Injury. Retrieved: June 2013.
5. Kannus P, Parkkari J, Jarvinen T, Jarvinen A, Jarvinen M. Basic science and clinical studies coincide: active treatment approach is needed after a severe injury. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2011;4(36):209-218.
6. Kumaresan S, Sances A, Carlin F et al. Biomechanics of sideimpact injuries: Evaluation of seat belt restraint system, occupant kinematics, and injury potential. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:87-90.
7. Fackler ML, Dougherty PJ, Kocher T. The Scientific Foundation of Wound Ballistics. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172(2):153-160.
8. Bulger EM, Maier RV. Prehospital care of the injured: what's new. *The Surgical Clinics of North America*. 2007;87(1):37-53.
9. Liberman M, Roudsari BS. Prehospital trauma care: what do we really know? *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):691-6.
10. Nirula R, Maier R, Moore E, Sperry J, Gentilello L. Scoop and run to the trauma center or stay and play at the local hospital: hospital transfer's effect on mortality. *J Trauma*. 2010;69(3):595-9; discussion 599-601.

11. Use of a Modified American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program to Enhance 30-Day Post-Trauma Readmission Detection. *J Am Coll Surg.* 2016;222(5):865-9.
12. The American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *Surg Clin North Am.* 2012;(2):441-54.
13. Holena DN et al. A metric of our own: Failure to rescue after trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(4):698-704.
14. Lockey D, Crewdson K, Weaver A, Davies G. Observational study of the success rates of intubation and failed intubation airway rescue techniques in 7256 attempted intubations of trauma patients by pre-hospital physicians. *Br J Anaesth.* 2014;113(2):220-5.
15. Dretzke J, Sandercock J, Bayliss S, Burls A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of prehospital intravenous fluids in trauma patients. *Health Technol Assess.* 2008;8(23):1-103.
16. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, Gülmezoglu AM. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One.* 2013;8(3):575-94.
17. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Fabian T, Paffrath T, Wöfl C, Bouillon B, Maegele M. Assessment of hypovolaemic shock at scene: is the PHTLS classification of hypovolaemic shock really valid? *Emerg Med J.* 2014;31(1):35-40.
18. Werman HA, Erskine T, Caterino J, Riebe JF, Valasek T, Members of the Trauma Committee of the State of Ohio EMS Board. Development of statewide geriatric patients trauma triage criteria. *Prehosp Disaster Med.* 2011; 26(3):170-9.
19. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, Jeejeebhoy FM, Gabrielli A. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary



- Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(3): 829-61.
20. Te Grotenhuis R, van Grunsven PM, Heutz WM, Tan EC. Prehospital use of hemostatic dressings in emergency medical services in the Netherlands: A prospective study of 66 cases. *Injury*. 2016; 47(5):1007-11.
  21. Thompson L, Hill M, Davies C, Shaw G, Kiernan MD. Pre-hospital rescue times and actions in severe trauma. A comparison between two trauma systems. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2017;(23-25):83.
  22. Bieler D, Franke A, Lefering R, Hentsch S, Willms A, Kulla M, Kollig E, TraumaRegister DGU. Does the presence of an emergency physician influence pre-hospital time, pre-hospital interventions and the mortality of severely injured patients? A matched-pair analysis based on the trauma registry of the German Trauma Society (TraumaRegister DGU). *Injury*. 2017;48(1):32-40.
  23. Davies G, Chesters A. Transport of the trauma patient. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):33-7.
  24. Acosta CD, Kit Delgado M, Gisondi MA, Raghunathan A, D'Souza PA, Gilbert G, Spain DA, Christensen P, Wang NE. Characteristics of trauma transfers to a level I trauma center: implications for developing a regionalized pediatric trauma system in california. *Acad Emerg Med*. 2010;17(12):1364-73.
  25. McSwain N, Rotondo M, Meade P, Duchesne J. A model for rural trauma care. *Br J Surg*. 2012;99(3):309-14.
  26. Kristiansen T, Soreide K, Ringdal KG, Rehn M, Krüger AJ, Reite A, Meling T, Naess PA, Lossius HM. Trauma systems and early management of severe injuries in Scandinavia: review of the current state. *Injury*. 2010; 41(5):444-52.

27. Sampalis JS, Denis R, Fréchette P, Brown R, Fleiszer D, Mulder D. Direct transport to tertiary trauma centers versus transfer from lower level facilities: impact on mortality and morbidity among patients with major trauma. *J Trauma*. 1997;43(2):288-95; discussion 295-6.
28. Maryland Institute for Emergency Medical Services Systems. *Medical Protocols for Emergency Medical Services Providers*. 2011:132.
29. McCoy CE, Chakravarthy B, Lotfipour S. Guidelines for Field Triage of Injured Patients. *West J Emerg Med*. 2013;14(1):69-76.
30. Sasser SM, Hunt RC, Sullivent EE, Wald MM, Mitchko J, Jurkovich GJ, Henry MC, Salomone JP, Wang SC, Galli RL, Cooper A, Brown LH, Sattin. Guidelines for field triage of injured patients. Recommendations of the National Expert Panel on Field Triage. National Expert Panel on Field Triage, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *RWMMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-1):1-35.
31. Republička komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. *Vodič za zbrinjavanje hitnih stanja*. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013;52. ISBN 978-86-83607-92-1.
32. Cudnik MT, Newgard CD, Sayre MR, Steinberg SMJ. Level I versus Level II trauma centers: an outcomes-based assessment. *Trauma*. 2009;66(5):1321-6.
33. Gross EA, Martel ML, Marx JA, Hockberger RS, Walls RM et al. Multiple trauma in (eds): *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, ed 7. St. Louis, Mosby, Inc., 2010; (Ch) 36: 287-295.
34. Haas NP, von Fournier C, Tempka A, Südkamp NP. How many and which trauma centers does Europe need around the year 2000? *Unfallchirurg*. 1997;100(11):852-8.

35. Marx J. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mosby/Elsevier.2010;243-842. ISBN 978-0-323-05472-0.
36. Rates of TBI - related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. United States, 2001-2010. Center for Disease Control. Retrieved 2015.
37. Bonatti H, Calland JF. Trauma. Emergency Medicine Clinics of North America. 2008;26(3):625-48.
38. Parr MJA, Buehner U. Damage control in severe trauma. Trauma Anaesthesia. Edited by Charles E. Smith Publisher: Cambridge University Press. 2010; Ch18:323-339.
39. Siddiqui S. Damage control resuscitaion for severe trauma: less is more? J Pak Med Assoc. 2013;63(9):1082-4.
40. Germanos S, Gourgiotis B, Villias C, Bertucci M, Dimopoulos N, Salemis N. Damage control surgery in the abdomen: An approach for the management of severe injured patients. International Journal of Surgery. 2008;6(3):246-252.
41. Mohr AM, Asensio JA, García-Núñez LM, Petrone P, Sifri ZC. Guidelines for the Institution of Damage Control in Trauma Patients. ITACCS. 2005;15(4):185-188.
42. Monchal T, Hornez E, Prunet B, Beaume S, Marsaa H, Bourgouin S, Baudoin Y, Bonnet S, Morvan JB, Avaro JP, Dagain A, Platel JP, Balandraud P. Hospital care in severe trauma: Initial strategies and life-saving surgical procedures. Journal of Visceral Surgery. 2016;153(4):3(12) DOI:10.1016/j.jviscsurg.2016.04.014.
43. Harrois A, Hamada S, Laplace C, Duranteau J, Vigué B. The initial management of severe trauma patients at hospital admission. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation. 2013;32(7-8):483-91.

44. Fallon SC, Delemos D, Christopher D, Frost M, Wesson DE, Naik-Mathuria B. Trauma surgeon becomes consultant: evaluation of a protocol for management of intermediate-level trauma patients. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(1):178-82; discussion 182-3.
45. Vardon F, Harrois A, Duranteau J, Geeraerts T. The initial management in intensive care of pelvic ring injury patients. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2014;33(5):344-52.
46. Valdiri LA, Andrews-Arce VE, Seery JM. Training forward surgical teams for deployment: the US Army Trauma Training Center. *Critical care nurse*. 2015;35(2):11-7.
47. Wurmb T, Müller T, Jansen H, Ruchholtz S, Roewer N, Kühne CA. Interdisciplinary treatment of severely injured patients in the trauma resuscitation room. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 2010;45(6):390-8.
48. O'Connor JV, Adamski J. The diagnosis and treatment of non-cardiac thoracic trauma. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2010;156(1):5-14.
49. Ertel W, Oberholzer A, Platz A, Stocker R, Trentz O. Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after "damage-control" laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. *Critical care medicine*. 2000;28(6):1747-53.
50. Garcia A. Critical Care Issues in the Early Management of Severe Trauma. *Surg Clin North Am*. 2006;86(6):1359-1387.
51. Guth AA, Pachler HL, Kim V. Pitfalls in the diagnosis of blunt diaphragmatic injury. *Am J Surg*. 1995;170:5-9.
52. Moore FA, Haenel JB, Moore EE et al. Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure. *J Trauma*. 1992;33:58-65.

53. American College of Surgeons Committee on Trauma. Resources for Optimal Care of the Injured Patient. American College of Surgeons; Chicago. 2014.
54. Hemmila MR, Nathens AB, Shafi S et al. The Trauma Quality Improvement Program: pilot study and initial demonstration of feasibility. *J Trauma*. 2010;68(2):253-262.
55. Stelfox HT, Bobranska-Artiuch B, Nathens A et al. Quality indicators for evaluating trauma care. A scoping review. *Arch Surg*. 2010;145:286-295.
56. Davidson GH, Maier RV, Arbabi S, Goldin AB, Rivara FP. Impact of Operative Intervention Delay on Pediatric Trauma Outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(1):162-167.
57. Strate LL, Gralnek IM. Management of Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):459-474.
58. Lankester BJ, Paterson MP, Capon G, Belcher J. Delays in orthopaedic trauma treatment: setting standards for the time interval between admission and operation. *Ann R Coll Surg Engl*. 2000;82(5):322-326.
59. Aldemir M, Tacyildiz I, Girgin S. Predicting factors for mortality in the penetrating abdominal trauma. *Acta Chir Belg* 2004. 104(4):429-34.
60. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-35.
61. Champion HR. Trauma scoring. *Scand J Surg*. 2002;91(1):12-22.
62. Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Giannoudis PV. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? *Injury*. 2004;35(4):347-358.
63. Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: Outcome data and scoring systems. *BMJ*. 2009;319:241-244.

64. Committee on Trauma/American College of Surgeons. Resources for optimal care of the injured patient. Chicago.1990;15-18.
65. Coppa GF, Halff GA. Prediction of outcome in critically injured patient. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 1992;682-690.
66. King PM, Tucker WS, Wandell JP et al. Trauma score systems as instruments in quality control. A prospective study on validation of seven trauma score systems with 612 trauma patients. Unfallchirurg. 1993;96(2):55-61.
67. Marshall JC, Cook DJ, Sibbald WJ et al. The multiple organ failure score: A reliable description of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1993;20:880-888.
68. Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trentz O, Ertel W. Incidence of Septic Complications and Multiple Organ Failure in Severly Injured Patients is Sex Specific. Journal of Trauma-Injury Infection&Critical Care. 2000;48(5):932-937.
69. Charles M, Jurkovich M, Gregory J, Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier R. Trauma Mortality Patterns in Three Nations at Different Economic Levels: Implications for Global Trauma System Development. Journal of Trauma-Injury Infection&Critical Care. 1998;44(5):804-814.
70. Hoyt DB, Coimbra R. Trauma systems. Surgical Clinics of North America. 2007;87(1):21-35.
71. National Center for Injury Prevention and Control Centers for Disease Control and Prevention. Injury Fact Book. Atlanta, Georgia. 2006;35-101.
72. Sullivent EE, Faul M, Wald MM. Reduced mortality in injured adults transported by helicopter emergency medical services. Prehospital Emergency Care. 2011;15 (3): 295-302.

73. Stiell IG, Nesbitt LP, Pickett W et al. The OPALS Major Trauma Study: impact of advanced life-support on survival and morbidity. *CMAJ*. 2008;178(9):1141-52.
74. Palmer C. Major trauma and the injury severity score - where should we set the bar? *Annual Proceedings of the Association for the Advancement of Automotive Medicine*. 2008;51:13-29.
75. Marshall JC, Cook DJ, Sibbald WJ et al. The multiple organ failure score: A reliable description of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1993;20:880-888.
76. Bauer SP, O'Neil B, Haddon W, Long W. The injury severity score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluation emergency care. *J Trauma*. 1974;14(30).
77. Zelle B, Stalp M, Weihs Ch, Reiter FO, Krettek Ch, Pape HC. Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Hannover Score for Polytrauma Outcome (HASPOC). *Chirurg*. 2003;74:361-369.
78. Bergner M et al. The sickness impact profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care*. 1981;19:787-805.
79. Bernhard M, Helm M, Aul A, Gries A. Preclinical management of multiple trauma. *Anaesthesist*. 2004;53(9):887-904.
80. Champion HR et al. A revision of trauma score. *J of Trauma*. 1989;29:623-629.
81. Moore F. Trauma scoring. *Trauma*. Appleton&Lange; Stanford-Connecticut. 1997;(3):55-64.
82. Čulić S. Cytokines and autoimmune diseases. *Paediatrics Croat*. 2005;49:148-61.

83. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon alpha. *Biol Psychiatry*. 2004;56:819-24.
84. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Elsevier Saunders, 2006.
85. Abbass AK, Lichtman AH. *Osnovna imunologija*. Data Status, 2008.
86. Dunjić-Kostić BD. Značaj određivanja interleukina 6 i faktora nekroze tumora kod obolelih od shizofrenije. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2013.
87. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805-12.
88. Gurbulak EK, Gurbulak B, Akgun IE, Duzkoylu Y, Battal M, Celayir MF, Demir U. Prediction of the Grade of Acute Cholecystitis by Plasma Level of C-Reactive Protein. *Iran Red Crescent. Med J*. 2015;17(4): e28091. doi:10.5812/ircmj.17(4)2015.28091.
89. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *The Journal of Nutrition*. 2005;135(3):562-6.
90. Alper B, Erdogan B, Erdogan MÖ, Bozan K, Can M. Associations of Trauma Severity with Mean Platelet Volume and Levels of Systemic Inflammatory Markers (IL1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , and CRP). *Mediators Inflamm*. 2016;2016:9894716.
91. Brown EA. New NIST Tool Aims to Improve Accuracy of Test to Determine Cardiovascular Disease Risk. Material Measurement Laboratory. Office of Reference Materials. Biomolecular Measurement Division. 2017.



92. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999. 1000;7(2):169-77.
93. Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Eur J Immunol*. 1998;18:717-721.
94. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. 2000;135(3):291-5.
95. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med*. 2011;26(2):73-87.
96. Strecker W, Gebhard F, Perl M, Rager J, Buttenschön K, Kinzl L, Beck A. Biochemical characterization of individual injury pattern and injury severity. *Injury*. 2003;34(12):879-87.
97. Trancă SD, Petrișor CL, Hagău NR. Biomarkers in polytrauma induced systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *J Anaesth Intensive Care*. 2014;21(2):118-122.
98. New inhibitor brings ACR 50 to half of patients. 2010; Abstract from Phase 2 trials for ALD518.
99. Nichol A, French C, Little L, Haddad S, Presneill J, Arabi Y, Bailey M, Cooper DJ, Duranteau J, Huet O, Mak A, McArthur C, Pettilä V, Skrifvars M, Vallance S, Varma D, Wills J, Bellomo R. EPO-TBI Investigators. ANZICS Clinical Trials Group. Biology of erythropoietin. *Lancet*. 2015;386(10012):2499-506.
100. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228(1):1-14.

101. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*. 2011;589(6):1251-1258.
102. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:(2)2-8.
103. Hull AD, Brace RA. Erythrocyte and erythropoietin responses to hemorrhage in the immature and near term ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):501.
104. Benito J. *Baina zer demontre da EPOa? ZUZEU*. 2009.
105. Spivak JL. The mechanism of action of erythropoietin. *Int J Cell Cloning*. 1986;4(3):139-66.
106. Cherkas D. Traumatic Hemorrhagic Shock: Advances In Fluid Management. *Emergency Medicine Practice*. 2011;13(11). Archived from the original on 2012-01-18.
107. Roppolo LP, Wigginton JG, Pepe PE. Intravenous fluid resuscitation for the trauma patient. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):283-8.
108. Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, Huang YS, Shen JH, Yeo YH, Chang HE, Chen SC, Lee CC. Liberal Versus Restricted Fluid Resuscitation Strategies in Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Critical Care Medicine*. 2013;42(4):954-961.
109. Tintinalli JE. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (Emergency Medicine (Tintinalli))*. 2010;New York:McGraw-Hill Companies:176. ISBN 978-0-07-148480-0.
110. Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R. Hypovolemic shock resuscitation. *The Surgical Clinics of North America*. 2012;92(6):1403-23.
111. Greer SE, Rhynhart KK, Gupta R, Corwin HL. New developments in massive transfusion in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(2):246-50.

112. Jovanović B, Bumbaširević V, Pandurović M, Bajec ĐD, Gregorić PD, Radenković DV, Ivančević NĐ, Karadžić BA, Jeremić V, Djukić VR. Transfuziona terapija u traumi. *Acta Chirurgica Iugoslavica*. 2010;57(4):87-93.
113. Bauer SP, O'Neil B, Haddon W, Long W. The injury severity score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluation emergency care. *J Trauma*. 1974;14(30).
114. Copes WS, Sacco WJ, Champion HR, Bain LW. Progress in Characterising Anatomic Injury. In *Proceedings of the 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Association for the Advancement of Automotive Medicine*. Baltimore, MA, USA. 1990;205-218.
115. Champion HR et al. Coefficients update. *J Trauma*. 1995;38:94-5.
116. Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg*. 2001;136:55-59.
117. Brown PE, McClave SA, Hoy NW, Short AF, Sexton LK, Meyer KL. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. II classification system is a valid marker for physiologic stress in the critically ill patient. *Crit Care Med* 1993;21:363-367.
118. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991;100:1619-1636.
119. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
120. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the

- Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
121. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800.
  122. Berber O, Vasireddy A, Nzeako O, Tavakkolizadeh A. The high-risk polytrauma patient and inferior vena cava filter use. *Injury.* 2017.
  123. Dijkink S, van der Wilden GM, Krijnen P, Dol L, Rhemrev S, King DR et al. Polytrauma patients in the Netherlands and the USA: A bi-institutional comparison of processes and outcomes of care. *Injury.* 2017.
  124. Hyder AA, He S, Zafar W, Mir MU, Razzak JA. One hundred injured patients a day: multicenter emergency room surveillance of trauma in Pakistan. *Public Health.* 2017;148:88-95.
  125. Bemora JS, Rakotondraibe WF, Ramarokoto M, Ratovondrainy W, Andriamamonjy C. Epidemiological aspects of spinal traumas: about 139 cases. *Pan Afr Med J.* 2017;26:16.
  126. Mohtasham-Amiri Z, Dastgiri S, Davoudi-Kiakalyeh A, Imani A, Mollarahimi K. An Epidemiological Study of Road Traffic Accidents in Guilan Province, Northern Iran in 2012. *Bull Emerg Trauma.* 2016;4(4):230-5.
  127. Napolitano LM, Greco ME, Rodriguez A, Kufera JA, West RS, Scalea TM. Gender differences in adverse outcomes after blunt trauma. *J Trauma.* 2001;50(2):274-80.
  128. Gannon CJ, Napolitano LM, Pasquale M, Tracy JK, McCarter RJ. A statewide population-based study of gender differences in trauma: validation of a prior single-institution study. *J Am Coll Surg.* 2002;195(1):11-8.

129. Croce MA, Fabian TC, Malhotra AK, Bee TK, Miller PR. Does gender difference influence outcome? *J Trauma*. 2002;53(5):889-94.
130. Mitchell R, Curtis K, Fisher M. Understanding trauma as a men's health issue: sex differences in traumatic injury presentations at a level 1 trauma center in Australia. *J Trauma Nurs*. 2012;19(2):80-8.
131. Cleries M, Bosch A, Vela E, Bustins M. Road traffic injuries in Catalonia (Spain): an approach using the minimum data set for acute-care hospitals and emergency resources. *Gac Sanit*. 2015;29(1):36-42.
132. Mizenko AJ, Tefft BC, Arnold LS, Grabowski JG. The relationship between age and driving attitudes and behaviors among older Americans. *Inj Epidemiol*. 2015;2(1):9.
133. Colak B, Etiler N, Bicer U. Fatal occupational injuries in the construction sector in Kocaeli, Turkey, 1990--2001. *Ind Health*. 2004;42(4):424-30.
134. Paydar S, Kabiri H, Barhaghtalab M, Ghaffarpasand F, Safari S, Baratloo A. Hemodynamic Changes Following Routine Fluid Resuscitation in Patients With Blunt Trauma. *Trauma Mon*. 2016;21(4):e23682.
135. Abedzadeh-Kalahroudi M, Razi E, Sehat M, Asadi-Lari M. Return to work after trauma: A survival analysis. *Chin J Traumatol*. 2017;20(2):67-74.
136. El Mestoui Z, Jalalzadeh H, Giannakopoulos GF, Zuidema WP. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients in a Dutch level I trauma center. *Eur J Emerg Med*. 2017;24(1):49-54.
137. Reihani H, Pirazghandi H, Bolvardi E, Ebrahimi M, Pishbin E, Ahmadi K et al. Assessment of mechanism, type and severity of injury in multiple trauma patients: A cross sectional study of a trauma center in Iran. *Chin J Traumatol*. 2017;20(2):75-80.
138. Palmer C. Major Trauma and the Injury Severity Score - Where Should We Set the Bar? *Annu Proc Assoc Adv Automot Med*. 512007. p. 13-29.

139. Lovric Z. Definition of polytrauma: Discussion on the objective definition based on quantitative estimation of multiply injured patients during wartime. *Injury*. 2015;46 Suppl 6:S24-6.
140. Rau CS, Wu SC, Kuo PJ, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY et al. Polytrauma Defined by the New Berlin Definition: A Validation Test Based on Propensity-Score Matching Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9).
141. Wong TH, Krishnaswamy G, Nadkarni NV, Nguyen HV, Lim GH, Bautista DC et al. Combining the new injury severity score with an anatomical polytrauma injury variable predicts mortality better than the new injury severity score and the injury severity score: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:25.
142. Wong TH, Lumsdaine W, Hardy BM, Lee K, Balogh ZJ. The impact of specialist trauma service on major trauma mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(3):780-4.
143. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
144. Agarwal A, Agrawal A, Maheshwari R. Evaluation of Probability of Survival using APACHE II & TRISS Method in Orthopaedic Polytrauma Patients in a Tertiary Care Centre. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(7):Rc01-4.
145. Darbandsar Mazandarani P, Heydari K, Hatamabadi H, Kashani P, Jamali Danesh Y. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Score compared to Trauma-Injury Severity Score (TRISS) in Predicting Mortality of Trauma Patients. *Emerg*. 2016;4(2):88-91.
146. Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):46-57.

147. Hwang SY, Lee JH, Lee YH, Hong CK, Sung AJ, Choi YC. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system, and Trauma and Injury Severity Score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med.* 2012;30(5):749-53.
148. Robinson Y, Hostmann A, Matenov A, Ertel W, Oberholzer A. Erythropoiesis in multiply injured patients. *J Trauma.* 2006;61(5):1285-91.
149. Joyeux-Faure M. Cellular protection by erythropoietin: new therapeutic implications? *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(3):759-62.
150. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol.* 2008;141(1):14-31.
151. Thiemermann C. Beneficial effects of erythropoietin in preclinical models of shock and organ failure. *Crit Care.* 2007;11(3):132.
152. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1049-57.
153. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin.* 2012;28(3):333-43.
154. Fink MP. Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia. *Crit Care.* 2004;8(2):9-10.
155. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
156. McIntyre LA, Hebert PC. Can we safely restrict transfusion in trauma patients? *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6):575-83.

157. Jovanovic B, Bumbasirevic V, Pandurovic M, Bajec DD, Gregoric PD, Radenkovic DV et al. Transfusion practice in trauma patient. *Acta Chir Jugosl.* 2010;57(4):87-93.
158. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Melot C et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1997;23(2):159-62.
159. Krafte-Jacobs B, Bock GH. Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 1996;24(9):1455-9.
160. Jelkmann I, Jelkmann W. Impact of erythropoietin on intensive care unit patients. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(5):310-8.
161. Alibai E, Zand F, Rahimi A, Rezaianzadeh A. Erythropoietin plus methylprednisolone or methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury: a preliminary report. *Acta Med Iran.* 2014;52(4):275-9.
162. Nichol A, French C, Little L, Presneill J, Cooper DJ, Haddad S et al. Erythropoietin in traumatic brain injury: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:39.
163. Matis GK, Birbilis TA. Erythropoietin in spinal cord injury. *Eur Spine J.* 2009;18(3):314-23.
164. Siren AL, Fasshauer T, Bartels C, Ehrenreich H. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system. *Neurotherapeutics.* 2009;6(1):108-27.
165. Mammis A, McIntosh TK, Maniker AH. Erythropoietin as a neuroprotective agent in traumatic brain injury Review. *Surg Neurol.* 2009;71(5):527-31.
166. Bader A, Machens HG. Recombinant human erythropoietin plays a pivotal role as a topical stem cell activator to reverse effects of damage to the skin in aging and trauma. *Rejuvenation Res.* 2010;13(4):499-500.



167. Giri P, Ebert S, Braumann UD, Kremer M, Giri S, Machens HG et al. Skin regeneration in deep second-degree scald injuries either by infusion pumping or topical application of recombinant human erythropoietin gel. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2565-79.
168. Xin H, Ge YZ, Wu R, Yin Q, Zhou LH, Shen JW et al. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Pharmacother.* 2015;69:29-33.
169. Zhao C, Lin Z, Luo Q, Xia X, Yu X, Huang F. Efficacy and Safety of Erythropoietin to Prevent Acute Kidney Injury in Patients With Critical Illness or Perioperative Care: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(6):593-600.
170. Fujiwara N, Nakamura T, Sato E, Kawagoe Y, Hikichi Y, Ueda Y et al. Renovascular protective effects of erythropoietin in patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 2011;50(18):1929-34.
171. Henry DH. The evolving role of epoetin alfa in cancer therapy. *Oncologist.* 2004;9(1):97-107.
172. Seronie-Vivien S, Mourey L, Tohfe M, Bugat R. Epoetin alfa and intravenous iron sucrose to treat severe anemia in a patient with chronic radiation enteropathy: a case report. *Med Oncol.* 2003;20(3):301-6.
173. Kraus P, Lipman J. Erythropoietin in a patient following multiple trauma. *Anaesthesia.* 1992;47(11):962-4.
174. Williams N, Jackson H, Iscove NN, Dukes PP. The role of erythropoietin, thrombopoietic stimulating factor, and myeloid colony-stimulating factors on murine megakaryocyte colony formation. *Exp Hematol.* 1984;12(9):734-40.

175. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW et al. Derivation and validation of Spo<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio to impute for Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1317-21.
176. Alper B, Erdogan B, Erdogan MO, Bozan K, Can M. Associations of Trauma Severity with Mean Platelet Volume and Levels of Systemic Inflammatory Markers (IL1 beta, IL-6, TNF alpha and CRP). *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9894716.
177. Reikeras O, Borgen P. Activation of markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis in musculoskeletal trauma. *PLoS One.* 2014;9(11):e107881.
178. Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, Patellongi I, Massi MN, Pusponegoro AD et al. Pattern of cytokine ( and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int J Burns Trauma.* 2016;6(2):37-43.
179. Almahmoud K, Namas RA, Abdul-Malak O, Zaaqoq AM, Zamora R, Zuckerbraun BS et al. Impact of Injury Severity on Dynamic Inflammation Networks Following Blunt Trauma. *Shock.* 2015;44(2):101-9.
180. Jeremic V, Alempijevic T, Mijatovic S, Sijacki A, Dragasevic S, Pavlovic S et al. Clinical relevance of gene polymorphism in severely injured patients. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14(2):110-7.

## **Spisak skraćenica**

ABC - airway, breathing, circulation

ABCDE - airway, breathing, circulation, disability, exposure

AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome

AIS - Abbreviated Injury Scale

ALT - Alanin transaminaza

APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

AS - Aritmetička sredina

ASCOT - A Severity Characterization Of Trauma

AST - Aspartat transaminaza

ATLS - Advanced Trauma Life Support

CK - kreatin kinaza

CK MB - Kreatin kinaza Myocardial Brain

COP - Colloidal Osmotic Pressure

CRP - C-Reaktivni Protein

CT - Computed Tomography

DGU - Nemačko udruženje traumatologa

DIC - Disseminated Intravascular Coagulation

DO<sub>2</sub> - Delivery of O<sub>2</sub>

EDTA - Ethylenediaminetetraacetic acid

EPO - Eritropoetin

FiO<sub>2</sub> - Fraction of inspired oxygen

GGT - Gama Glutamil Transferaza

GIT - Gastrointestinal Tract

GKS - Glazgov Koma Skor

GOS - Glasgow Outcome Score  
HASPOC - Hannover Score for Polytrauma Outcome  
HCT - Hematokrit  
HDL - High Density Lipoproteine  
HGB - Hemoglobin  
ICP - Intracranial pressure  
IL - Interleukin  
INF $\gamma$  - Interferon- $\gamma$   
ISS - Injury Severity Score  
LDH - Laktat dehidrogenaza  
Le - Leukociti  
LOCF - Last Observation Carried Forward  
LT - Limfotoksin  
MAP - Mean Arterial Pressure  
MODS - Multiple Organ Dysfunction Score  
MOF - Multiple Organ Failure  
MT - Massive Transfusion  
MV - Minutni volumen  
NF $\kappa$ B - Nuclear Factor Kappa B  
NMR - Nuclear Magnetic Resonance  
NYHA IV - New York Health Association Class IV  
OIS - Organ Injury Scaling  
PHI - Prehospital Index  
RTS - Revised Trauma Score  
SAD - Sjedinjene Američke Države  
SAP - Srednji arterijski pritisak

SD - Standardna devijacija

SOFA - Sequential Organ Dysfunction Score

SSP - Sveža smrznuta plazma

SVR - Systemic Vascular Resistance

T1 - Triadni indeks

TA - Tensio arterialis

TACO - Transfusion related circulatory overload

TGF- $\beta$  - Transformišući faktor rasta beta

Th - T-hepler

TNF - Tumor Necrosis Factor

Tr - Trombociti

TRALI - Transfusion related acute injury

TRICC - The Transfusion Requirements in Critical Care

TRIM - Transfusion related immunomodulation

TRISS - Trauma Score - Injury Severity Score

TS - Trauma score

TTR - Baxt Trauma Triage Rule

## Biografija

Vladimir Aresenijević je rođen u Lazarevcu 21.12.1970. godine. Školske 1989/90. upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i diplomirao 1997. godine sa prosečnom ocenom 8,29. Po završenom opštem lekarskom stažu i položenom stručnom ispitu, zaposlio se u Centru za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije u Beogradu 1998. godine.

Opšti magisterijum, grupa Hirurška anatomija, upisao je 1997. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (MF UB), a magistarsku tezu odbranio je 2009. godine.

Užu specijalizaciju iz urgentne hirurgije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao je školske 2013/14, a rad odbranio 2015. godine.

Trenutno radi kao specijalista opšte hirurgije na IV hirurškom odeljenju Klinike za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije i načelnik je prijemno-trijažne sužbe.

Govori ruski i engleski jezik i poznaje rad na računaru.

Odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu 08.07.2014. godine data je saglasnost za izradu doktorske teze pod nazivom „Eritropoetin kao biološki marker procene ishoda lečenja politraumatizovanih pacijenata” - mentor prof. dr Vasilije Jeremić.

Učesnik je brojnih domaćih i međunarodnih kongresa iz oblasti oboljenja digestivnog trakta.

Istraživačka interesovanja odnose se na krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta i markere i medijatore sistemskih komplikacija teških multiplih povreda i kritičnih abdominalnih oboljenja.

Član je Srpskog lekarskog društva i Međunarodnog udruženja hirurga, gastroenterologa i onkologa (International Association of Surgeons, Gastroenterologist and Oncologist, IASGO).

U zvanje Kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija - urgentna hirurgija) na MF UB izabran je 16.07.2015. godine.

Rešenjem Ministarstva zdravlja Republike Srbije 2016. godine je postavljen za koordinatora zdravstvenih republičkih ustanova koje zbrinjavaju hitna stanja i za koordinatora za uvođenje IZIS-a u zdravstvenim ustanovama na teritoriji Republike  
Srbije.

## **Prilog 1.**

Izjava o autorstvu

Potpisani Vladimir Arsenijević

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**NASLOV: ERITROPOETIN KAO BIOLOŠKI MARKER PROCENE ISHODA LEČENJA  
POLITRAUMATIZOVANIH PACIJENATA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu

Potpis doktoranda

2. novembra 2017.

\_\_\_\_\_



## Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Vladimir Arsenijević

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program: medicina

Naslov rada: ERITROPOETIN KAO BIOLOŠKI MARKER PROCENE ISHODA LEČENJA  
POLITRAUMATIZOVANIH PACIJENATA

Mentor: Prof. dr Vasilije Jeremić, redovni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu

Potpis doktoranda

2. novembra 2017.

\_\_\_\_\_

### **Prilog 3.**

#### **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

NASLOV: ERITROPOETIN KAO BIOLOŠKI MARKER PROCENE ISHODA LEČENJA POLITRAUMATIZOVANIH PACIJENATA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu

2. novembra 2017.

Potpis doktoranda

\_\_\_\_\_

## Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Vladimir Arsenijević

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

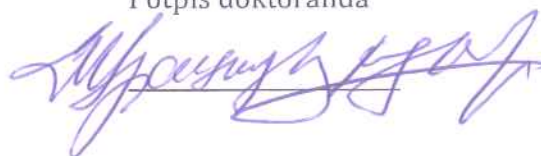
NASLOV: ERITROPOETIN KAO BIOLOŠKI MARKER PROCENE ISHODA LEČENJA  
POLITRAUMATIZOVANIH PACIJENATA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu

2. novembra 2017.

Potpis doktoranda



## Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Vladimir Arsenijević

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program: medicina

Naslov rada: ERITROPOETIN KAO BIOLOŠKI MARKER PROCENE ISHODA LEČENJA  
POLITRAUMATIZOVANIH PACIJENATA

Mentor: Prof. dr Vasilije Jeremić, redovni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

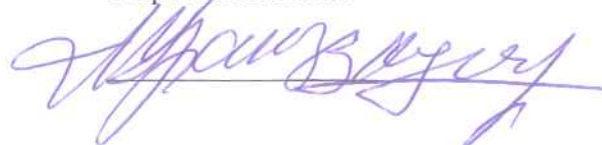
Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu

2. novembra 2017.

Potpis doktoranda



### Prilog 3.

#### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

NASLOV: ERITROPOETIN KAO BIOLOŠKI MARKER PROCENE ISHODA LEČENJA  
POLITRAUMATIZOVANIH PACIJENATA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu

2. novembra 2017.

Potpis doktoranda

