



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Валентина Д. Опанчина

**Процена развоја и утицаја церебралног
вазоспазма на исход лечења болесника са
субарахноидалним крварењем**

докторска дисертација

Крагујевац, 2020. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Valentina D. Opančina

**Procena razvoja i uticaja cerebralnog
vazospazma na ishod lečenja bolesnika sa
subarahnoidalnim krvarenjem**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2020. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Valentina D. Opančina

**Assessment of the development and
impact of cerebral vasospasm on the treatment
outcome of patients with subarachnoid
hemorrhage**

doctoral dissertation

Kragujevac, 2020.

*Докторску тезу посвећујем својој мајци Опанчина Рајки,
стубу наше породице и успешној жени у сваком смислу,
која ме је научила да је знање моћ а живот борба!*

Захвалница:

Највећу захвалност дугујем проф.др Слободану Јанковићу, за професионалну и људску помоћ у свим фазама реализације ове дисертације. Неизмерно сам му захвална за све што ме је научио у области научно-истраживачког рада као и на прилици да радим са њим и учим од њега.

Захваљујем се проф.др Радиши Војиновићу, на корисним сугестијама током израде дисертације. Уз његову подршку и савете сам закорачила у свет радиологије и научила много радиолошких и животних лекција.

Хвала мојим родитељима, мајци Рајки и оцу Драгоману, као и брату Миљану за потпору и разумевање за све што радим. Захвалност дугујем баби и деди Слободанки и Ратку Обућина и баби и деди Вери и Вукашину Опанчина за дивно детињство, време које су уложили у васпитање мог брата и мене и на свему што су урадили за нас.

Захваљујем се и Факултету медицинских наука у Крагујевци и Клиничком центру Крагујевац, установама у којима је овај рад реализован и њиховим руководиоцима на подршци који су ми пружили током израде докторске тезе.

Хвала мојој наставници историје Милеви Капларевић и мојој америчкој породици Lani и Curtisu Stutzman на позитивном утицају који су имали на мој живот током школовања.

Хвала бројним пријатељима на помоћи у реализацији ове докторске дисертације.

Захвална сам Богу за све таленте, знања и искуства које имам и на вери у добро које увек побеђује.

Сажетак

Увод: Субарахноидално крварење је дефинисано као екстравазација крви у субарахноидни простор. Анеуризматско субарахноидно крварење је врста спонтаног хеморагичног удара који је узрокован руптурираном церебралном анеуризмом. Церебралне анеуризме представљају локална проширења која се налазе на зидовима можданих артерија. Церебрални вазоспазам је најтежа компликација субарахноидног крварења.

Циљ: Главни циљ ове студије био испитивање факора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка церебралног вазоспазма који се развија после субарахноидалног крварења изазваног руптуром интракранијалне анеуризме. Осим тога, испитивани су и фактори који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета после анеуризматског субарахноидног крварења.

Метод: Студија је дизајнирана као студија пресека. Студија је обухватила све пацијенте којима је први пут, на снимцима начињеним компјутеризованом томографијом, дијагностикована субарахноидална хеморагија изазвана руптуром анеуризме, у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу у петогодишњем временском интервалу, од 01.01.2014. до 31.12.2018.године.

Резултати: Резултати ове тезе су показали је да су забележене вредности INR-а после ендоваскуларне процедуре, код пацијената који нису примали антикоагулантну терапију и забележени леукоцити после емболизације анеуризме, били снажно повезани са цереброваскуларним спазмом, повећавајући његове шансе за 4.4 и 8.4 пута са сваким бројем вредности INR-а, а хиљадама белих крвних зрнаца. На тај начин утврђено је да субарахноидално крварење које је настало услед руптуре церебралне анеуризме ствара ендокранијално инфламаторно стање, чији је интензитет вероватно директно повезан са стварањем вазоспазма, одложеног неуролошког дефицита и одложене исхемије. Такође, утврђено је да је старост пацијента предиктор за настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита, као и да крв у коморском систему мозга повећава шансу за настанак одложене церебралне исхемије 14.7 пута. Осим тога, доказано је да одложени исхемијски неуролошки дефицит снажно утиче на интрахоспитални морталитет и повећава његове шансе 16.3 пута, док повећање вредности урее изнад референтних вредности након ендоваскуларне процедуре, повећава шансу за смрт пацијента 12.6 пута.

Кључне речи: субарахноидално крварење, церебрални вазоспазам, одложена церебрална исхемија, одложен исхемијски неуролошки дефицит, интрахоспитални морталитет, анеуризма, неуроинфламација

Sažetak

Uvod: Subarahnoidalno krvarenje je definisano kao ekstravazacija krvi u subarahnoidni prostor. Aneurizmatsko subarahnoidno krvarenje je vrsta spontanog hemoragičnog udara koji je uzrokovan rupturiranom cerebralnom aneurizmom. Cerebralne aneurizme predstavljaju lokalna proširenja koja se nalaze na zidovima moždanih arterija. Cerebralni vazospazam je najteža komplikacija subarahnoidnog krvarenja.

Cilj: Glavni cilj ove studije bio ispitivanje faktora koji su povezani sa povećanim ili smanjenim rizikom od nastanka cerebralnog vazospazma koji se razvija posle subarahnoidalnog krvarenja izazvanog rupturom intrakranijalne aneurizme. Osim toga, ispitivani su i faktori koji su povezani sa povećanim ili smanjenim rizikom od nastanka odloženog ishemijskog neurološkog deficita, odložene cerebralne ishemije i intrahospitalnog mortaliteta posle aneurizmatskog subarahnoidlanog krvarenja.

Metode: Studija je dizajnirana kao studija preseka. Studija je obuhvatila sve pacijente kojima je prvi put, na snimcima načinjenim kompjuterizovanom tomografijom, dijagnostikovana subarahnoidalna hemoragija izazvana rupturom aneurizme, u Službi za radiološku dijagnostiku, Kliničkog centra u Kragujevcu u petogodišnjem vremenskom intervalu, od 01.01.2014. do 31.12.2018.godine.

Rezultati: Rezultati ove teze su pokazali je da su zabeležene vrednosti INR-a posle endovaskularne procedure, kod pacijenata koji nisu primali antikoagulantnu terapiju i zabeleženi leukociti posle embolizacije aneurizme, bili snažno povezani sa cerebrovaskularnim spazmom, povećavajući njegove šanse za 4.4 i 8.4 puta sa svakim brojem vrednosti INR-a, a hiljadama belih krvnih zrnaca. Na taj način utvrđeno je da subarahnoidalno krvarenje koje je nastalo usled rupture cerebralne aneurizme stvara endokranijalno inflamatorno stanje, čiji je intenzitet verovatno direktno povezan sa stvaranjem vazospazma, odloženog neurološkog deficita i odložene ishemije. Takođe, utvrđeno je da je starost pacijenta prediktor za nastanak odloženog ishemijskog neurološkog deficita, kao i da krv u komorskom sistemu mozga povećava šansu za nastanak odložene cerebralne ishemije 14.7 puta. Osim toga, dokazano je da odloženi ishemijski neurološki deficit snažno utiče na intrahospitalni mortalitet i povećava njegove šanse 16.3 puta, dok povećanje vrednosti uree iznad referentnih vrednosti nakon endovaskularne procedure, povećava šansu za smrt pacijenta 12.6 puta.

Ključne reči: subarahnoidalno krvarenje, cerebralni vazospazam, odložena cerebralna ishemija, odložen ishemijski neurološki deficit, intrahospitalni mortalitet, aneurizma, neuroinflamacija

Abstract

Introduction: Subarachnoid hemorrhage is defined as the extravasation of blood located in the subarachnoid space. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a type of spontaneous hemorrhagic stroke which is caused by a ruptured cerebral aneurysm. Cerebral aneurysms are local dilatations on the walls of the cerebral arteries. Cerebral vasospasm is the most severe complication of subarachnoid hemorrhage.

Objective: The main objective of this study was to examine the factors associated with an increased or decreased risk of cerebral vasospasm that develops after subarachnoid hemorrhage caused by rupture of an intracranial aneurysm. In addition, factors associated with an increased or decreased risk of delayed ischemic neurological deficit, delayed cerebral ischemia and intrahospital mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage were examined.

Methods: The study was designed as a cross-sectional study. The study included all patients who were diagnosed for the first time with subarachnoid hemorrhage caused by aneurysm rupture, on computed tomography scans, at the Radiology Department of the Clinical Center Kragujevac, with the five years time frame, from January 1st, 2014 until December 31st, 2018.

Results: The results of this thesis showed that the observed INR values after endovascular procedure, in patients not receiving anticoagulant therapy and the observed white blood cells after aneurysm embolization, were strongly associated with cerebrovascular spasm, increasing its chances by 4.4 and 8.4 times with each by the number of INR values, and by thousands of white blood cells. Thus, it was determined that subarachnoid hemorrhage caused by rupture of a cerebral aneurysm creates an endocranial inflammatory condition, the intensity of which is probably directly related to the formation of vasospasm, delayed neurological deficit and delayed ischemia. Also, it was determined that the age of the patient is a predictor for the development of delayed ischemic neurological deficit, as well as that the blood in the ventricular system of the brain increases the chance of developing delayed cerebral ischemia 14.7 times. In addition, delayed ischemic neurological deficit has been shown to strongly affect in-hospital mortality and increase its chances by 16.3 times, while increasing urea values above reference values after endovascular procedures increases the patient's chance of death by 12.6 times.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, delayed ischemic neurological deficit, intrahospital mortality, aneurysm, neuroinflammation

САДРЖАЈ

УВОД	1
1.1.Субарахноидално крварење	2
1.1.1.Дефиниција.....	2
1.1.2.Подела субарахноидалног крварења.....	2
1.1.2.1.Нетрауматско субарахноидално крварење	2
1.2.Анеуризматско субарахноидално крварење и церебралне анеуризме.....	3
1.3.Епидемиологија	4
1.3.1.Епидемиологија субарахноидалног крварења	4
1.3.2.Епидемиологија анеуризматског субарахноидалног крварења и церебралних анеуризми.....	5
1.4.Етиопатофизиологија субарахноидног крварења и анеуризматског субарахноидног крварења	5
1.5.Клиничка слика.....	6
1.6.Дијагностички модалитети	7
1.7.Клиничке скале	8
1.8.Третман	8
1.8.1.Ендоваскуларни третман руптуриране церебралне анеуризме	9
1.9.Компликације ендоваскуларног третмана	9
1.9.1.Церебрални вазоспазам.....	10
1.9.1.1.Патофизиолошки механизам церебралног вазоспазма	11
1.9.1.2.Дијагностика церебралног вазоспазма	11
1.9.2.Одложен исхемијски неуролошки дефицит и одложена церебрална исхемија	12
ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	13
2.1. Циљеви истраживања	14
2.2. Хипотезе истраживања	14
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	15
3.1.Врста студије	16
3.2.Популација која се истражује.....	16
3.3.Узорковање.....	16
3.4.Варијабле које су мерене у студији	17
3.5.Снага студије и величина узорка	20
3.6.Статистичка обрада података	21

РЕЗУЛТАТИ	22
4.1.РЕЗУЛТАТИ ПАЦИЈЕНАТА СА ИСХОДОМ ЦЕРЕБРАЛНИ ВАЗОСПАЗАМ	24
4.1.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	24
4.1.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ВАЗОСПАЗАМ	31
4.1.3.РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ВАЗОСПАЗАМ.....	32
4.2.РЕЗУЛТАТИ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНИ ИСХЕМИЈСКИ НЕУРОЛОШКИ ДЕФИЦИТ	33
4.2.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	33
4.2.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНИ ИСХЕМИЈСКИ НЕУРОЛОШКИ ДЕФИЦИТ	41
4.2.3.РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕН ИСХЕМИЈСКИ НЕУРОЛОШКИ ДЕФИЦИТ	43
4.3.РЕЗУЛТАТИ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНА ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЈА.....	44
4.3.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	44
4.3.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНА ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЈА	51
4.3.3.РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНА ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЈА	53
4.4.РЕЗУЛТАТИ ЗА ИСХОД ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ.....	54
4.4.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	54
4.4.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ	62
4.4.3РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ	64
ДИСКУСИЈА	65
ЗАКЉУЧАК	72
Скраћенице.....	74
ЛИТЕРАТУРА	76

І

УВОД

1.1. Субарахноидално крварење

1.1.1. Дефиниција

Субарахноидално крварење (енгл. *subarachnoid hemorrhage* - SAH) је дефинисано као „екстравазација крви у субарахноидни простор, који лежи између арахноиде и пиа матер“ (1,2). То подручје, између арахноиде и пие матер, обично је испуњено цереброспиналном течношћу (3,4).

Осим тога, субарахноидно крварење представља неуролошки хитно стање које погађа релативно младе, одрасле особе (5). Акутно субарахноидно крварење је врло озбиљно стање које поред тога што погађа мозак, има утицај и на бројне друге системе органа (6).

1.1.2. Подела субарахноидалног крварења

Субарахноидално крварење се може поделити у две групе:

1. трауматско субарахноидално крварење
2. нетрауматско субарахноидално крварење

Трауматски SAH је прилично уобичајени облик интракранијалног крварења у трауми (6). Овај ентитет настаје услед поремећаја паренхима и васкулатуре у субарахноидном простору и често се одликује појавом главобоље, менингеалних знакова и фотофобије (6,7). У највећем броју случајева, ово су одлике пацијената који се прегледају на компјутеризованој томографији (енгл. *computerized tomography* - CT), а имају умерену до тешку трауматску повреду мозга, при чему треба нагласити да пацијенти са трауматским SAH имају три пута веће шансе за смртни исход (6-8).

1.1.2.1. Нетрауматско субарахноидално крварење

Нетрауматско субарахноидално крварење се веома често презентује као изненадна јака главобоља, готово увек описана као "најгора главобоља у животу" (9). Код ових пацијената може доћи до слабљења свесности, док је жаришни неуролошки дефицит неуобичајен (10). Учесталост овог ентитета износи од 10 до 18 на 100.000 људи (1). Међу пацијентима преовладавају они који су у средњим годинама и то углавном жене (11).

Осим ове поделе, постоји и друга шема категоризације при којој се субарахноидално крварење дели на:

- неанеуризматско субарахноидално крварење
- анеуризматско субарахноидално крварење

Неанеуризматско субарахноидно крварење је крварење у субарахноидни простор без дијагностиковане анеуризме на неком од дијагностичких модалитета. Неанеуризматски SAH најчешће настаје као последица трауме изазване тупом повредом главе, која може бити са или без пенетрације, као и услед наглих промена убрзања главе (12).

Перимезецефалични SAH се на компјутеризованој томографији презентује присуством локализованог крварења али без дијагностиковане церебралне анеуризме (13,14). Овај тип крварења се дефинише као „крварење ограничено на цистерне око можданог стабла без присуства анеуризме на васкуларном имицингу, као што је СТ ангиографија и магнетно-резонантна ангиографија“ (13-15). Важно је рећи да перимезецефалични SAH има знатно бољу прогнозу од SAH која је анеуризматског порекла (8).

1.2. Анеуризматско субарахноидално крварење и церебралне анеуризме

Анеуризматско субарахноидно крварење (енгл. *aneurysmal subarachnoid hemorrhage* - ASAH) се дефинише као „крварење у субарахноидном простору изазвано руптуром церебралне анеуризме“ (16-18).

Церебралне анеуризме представљају локална проширења која се налазе на зидовима можданих артерија (19). Одликују се присуством локалне структуралне детерорације артеријског зида, као и губитком еластичне ламине интерне и дисрупцију медије (20). Најучесталија компликација церебралних анеуризми је руптура (21). Церебралне анеуризме се формирају на местима на којима се артерије гранају (16,8).

Анеуризме предње циркулације обухватају анеуризме:

- унутрашње каротидне артерије,
- средње церебралне артерије,
- предње церебралне артерије и
- задње комуникантне артерије (22).

Анеуризме задње циркулације подразумевају:

- вертебралне артерије,
- задње инфериорне церебеларне артерије,
- базиларне артерије,
- супериорне церебеларне артерије и
- задње церебралне артерије (22).

Према величини, анеуризме се деле на: микро (мање од 2 mm), мале (2-6 mm), средње (6-15 mm), велике (15-25 mm) и гигантске анеуризме (преко 25 mm) (13). Према облику анеуриизме се деле на: сакуларне-врећасте, вретенасте и дисекантне (22).

Интракранијалне анеуризме се временом развијају као одговор на процес дегенерисања унутрашње еластичне ламине крвног суда, који је изазван услед хемодинамичког стреса и који као последицу има секундарно стањивање и нестајање тунике медије (23,24). Просечна величина руптуриране анеуризме је између 6 mm и 7 mm (25).

1.3.Епидемиологија

1.3.1.Епидемиологија субарахноидалног крварења

Епидемиолошким испитивањем свих пацијената који су се обратили хитној помоћи, дошло се до податка да се 2% њих јави са симптомом главобоље, при чему се SAH јавља код 1% до 3% ових пацијената (3).

Учесталост SAH отприлике износи 7 до 10 на 100.000 људи (8,26). Учесталост субарахноидног крварења у научним истраживањима обављеним на већој популацији, обухватајући и ванболничке смрти, износи 9.1 на 100 000 људи годишње (95% CI 8.8–9.5), са неким регионалним варијацијама (27). Од прегледаних региона, Финска (19.7/100 000) и Јапан (22.7/100 000) имају највеће пријављене инциденције овог клиничког ентитета. Без обзира на ове резултате, покренуто је и питање да ли су ове варијације учесталости стварне или су настале као резултат разлика у утврђивању случаја (8). У периоду од 1955. до 2003. године, учесталост субарахноидног крварења се смањила и то за 0.6% годишње (27).

Такође, истраживања су показала да SAH превладава код жена (однос жена и мушкараца 1.6: 1), као и код Афроамериканаца и Хиспано популације (1). Даљим епидемиолошким испитивањем SAH, израчунато је да учесталост акутне SAH износи 2–22 случаја на 100 000 особа годишње, а осим тога, утврђено је да 60% свих акутних субарахноидних крварења настаје код особа старих 40 до 60 година (28,29). Учесталост SAH расте са порастом годинна, и то најчешће код особа са 50 или више година (30). У периоду између 50.године и 60.године живота, највеће су шансе за настанак субарахноидног крварења (8). Такође, ово стање с јавља знатно чешће код жена, чак и до 6 пута, у односу на мушкараце, при чему то постаје уочљиво тек у педесетим годинама пацијената (31).

Важност брзог препознавања SAH-а и брзог реаговања, показао је податак да скоро 15% пацијената умире пре хоспитализације, а 25% умире у току првих 24 сата од настанка крварења, док 45% умире у року од месец дана (32). Осим морталитета, SAH доноси и значајан морбидитет, што говори и чињеница да само трећина пацијената показује потпун опоравак након што је завршен третман (8).

Код пацијената код којих долази до интракранијалног крварења услед трауматског чиниоца, као најчешћи облик крварења јавља се SAH (14,33).

Испитивањем пацијената са спонтаним SAH, објављено је да његова учесталост износи од 2 до 20 на 100.000 људи, док овај податак на територији Сједињених Америчких Држава достиже и 10 на 100.000 људи (34). Ако посматрамо нетрауматско субарахноидно крварење у односу на све типове можданог удара, онда његова учесталост износи 3% (1).

Ако посматрамо само субарахноидално крварење као посебан ентитет, онда долазимо до податка да је у 85% спонтаног крварења овог типа, узрок руптура анеуризме, док код 10% пацијената нема дијагностиковане анеуризме и оно је по пореклу неанеуризматско перимезенцефално. Овај последњи тип SAH-а има специфичну презентацију на иницијалном прегледу компјутеризованом томографијом и повољнији исход од АСАH. Код преосталих 5%, етиологија варира (нпр. артериовенске малформације, васкулитис) (27).

1.3.2.Епидемиологија анеуризматског субарахноидалног крварења и церебралних анеуризми

Епидемиолошким праћењем АСАН-а, израчунато је да годишње од њега оболи 9 од 100.000 људи у САД, односно скоро 600.000 људи широм света (1). Око 11% људи који развије АСАН умире пре него што им је пружен медицински третман, а 40% пацијената умре у року од четири недеље након пријема на хоспитално лечење (14). АСАН има велики утицај и на морбидитет па тако до 30% преживелих пацијента показује неки степен инвалидитета (14). Такође, око 50% пацијената губи когнитивне функције у различитом степену и не успева да постигне статус пре настанка АСАН-а (35).

Церебралне анеуризме се јављају код скоро 2-5% људи у општој популацији, док њихова укупна преваленција износи 0.5-6%, у зависности од испитиване популације (23,36). У складу са тим, различита је методологија епидемиолошких испитивања, па је тако испитивањем око 55000 пацијената добијена учесталост од око 2.3% (37). Као најчешћи тип церебралних анеуризми јављају се сакуларне и то скоро у 90% случајева (8).

1.4.Етиопатофизиологија субарахноидног крварења и анеуризматског субарахноидног крварења

Фактори ризика могу се поделити у три групе:

- фактори ризика за натсанак субарахноидалног крварења,
- фактори ризика за формирање анеуризме и
- фактори ризика који утичу на раст анеуризме.

У променљиве факторе ризика за САН спада пушење цигарета, као и прекомерна конзумација алкохола и хипертензија (36,38,39). Ови фактори појединачно удвостручују ризик од настанка САН-а, при чему неки од њих имају и способност интеракције (30,40-42). Познато је да постоји интеракција између присуства хипертензије и пушачког статуса код истог пацијента, па у таквим случајевима величина руптуриране анеуризме може бити знатно мања у односу на оне који немају ова два фактора заједно (30). Такође, објављени су и резултати који указују да употреба кокаина и кофеина мога имати утицај на настанак САН-а (34).

Непроменљиви фактори ризика за настанак САН су: пол и старост пацијента, као и величина анеуризме и позитивна породична анамнеза, пре свега код рођака првог степена (34,36). Утврђено је да пацијенти који имају неки од генетских поремећаја, попут болести српастих ћелија, као и недостатка алфа-антитрипсина и полицистичне болести бубрега, имају већи ризик за развој САН-а (34). Осим тога, на настанак САН-а утицај има и претходна историја овог ентитета код истог пацијента као и пораст у годинама живота, па чак и јапанско или финско етничко порекло (27,31).

У 95% пацијената са нетрауматским субарахноидалним крварењем узроци су руптуера интракранијалне анеуризме и неанеуризматско перимезенцефално крварење, док 5% пацијената поседује другачију етиологију (27). Код тих пацијената у узрочнике спадају артериовенске малформације, затим васкулитиси, Мојамоја болест, амилодна ангиопатија, апоплексија хипофизе, тумори мозга, централна венска тромбоза као и

кокаинска зависност (34,43,44). Важно је на почетку медицинског третмана одредити етиолошки фактор с обзиром на разлике у приступу лечења у зависности од тога да ли је SAH трауматског или нетрауматског порекла, али треба имати у виду да се дешава и да узрочник буде руптурирана церебрална анеуризма која потом може довести до трауме. (34).

Код ASAH-а, етиолошки чиниоци могу бити позитивна породична анамнеза на развој субарахноидног крварења или присуство церебралне анеуризме, коришћење цигарета и алкохола у већем степену, као и повишен крвни притисак (2,4).

Испитивањем предиктора за де ново формирање анеуризми утврђено је да су значајни чиниоци старост пацијента, позитивна породична анамнеза, конзумирање цигарета, као и женски пол (36).

Настанак интракранијалних анеуризми и развој ASAH се у 11% случајева дешава код рођака у 1. степену сродства, док је та учесталост знатно мања и износи 0.3% код пацијената са аутозомно доминантним полицистичним обољењем бубрега које одликује и чињеница да 10% пацијената са церебралном анеуризмом нема никакве симптоме (45-49). На ризик од настанака субарахноидног крварења у смислу породичне историје, пресудну улогу има први степен сродства јер носи три до седам пута већи ризик, док у 2. степену сродства ситуација одговара условима у општој популацији (47). Сходно томе, испитивањем генома откривено је 6 дефинитивних и један верватни генски локус који су повезани са развојем церебралних анеуризми (48). С обзиром да идентификовани локуси објашњавају 5% генетског ризика, утврђено је и да готово идентичан утицај имају и фактори средине (49).

Поред испитивања фактора који утичу на настанак анеуризме, испитивани су чиниоци који утичу на раст и на руптуру анеуризме. На раст анеуризме значајан утицај има тренутни статус пушача односно конзумације цигарета (36). На руптуру анеуризме утицај врше слични чиниоци који утичу на развој анеуризми и SAH-а и то: старост, хипертензивни коморбидитет, као и јапанско или финско етничко порекло али и фактори везани за саму анеуризму и то: величина, локација и неправилност у облику (27,49-51).

1.5. Клиничка слика

Као главни симптом пацијената са субарахноидним крварењем, наводи се главобоља и то она која има нагли карактер и која достиже највећи потенцијал у року од једне минуте (21). Ипак, треба рећи да само 10% до 25% пацијената са овом симптоматологијом има развијен SAH (8). Највећи број оваквих болова главе код SAH-а је атипично, почињу или се интензивирају са напором, а код скоро трећине пацијената показују латерални карактер и то на страни главе на којој се и налази крварење (52).

Скоро сви пацијенти, тачније 97% њих са потврђеном дијагнозом субарахноидног крварења, имају главобољу (53,54). Већина ових пацијената се прво јави лекарима запосленим у хитним медицинским службама којима у анамнези дају податке о најгорој главобољи у животи, што треба да побуди сумњу на SAH, при чему треба нагласити да овакав интензитет главобоље није сталан већ се може смањивати поготово уколико је у питању присуство мање количине крви у субарахноидном простору (53).

Поред болова у пределу главе, пацијенти са SAH-ом развијају и повраћање, епипанале, губитак свести, затим менингизам, а некада и изненадну смрт. Одређене

студије су указале да присуство епилептичних напада и губитак свести имају предиктивну вредност на лошу прогнозу код пацијената са SAH-ом (53,54). Зато, поред главобоље, треба обратити пажњу и на друге симптоме и знаке, ма колико они неспецифични били (55,56).

1.6. Дијагностички модалитети

Златни стандард за откривање присуства крви у субарахноидном простору јесте компјутеризована томографија главе и то без интравенског контрастног средства (1). На нативном CT-у главе се код SAH-а региструје присуство крви у виду хипердензног сигнала у базалним цистернама, а поред тога могуће је и у коморском систему и и паренхиму мозга (1). CT је метода избора јер се у првих неколико сати од развоја акутног SAH-а, овим модалитетом открива крв у субарахноидном простору са сензитивношћи и специфичношћу прегледа од скоро 100% (57).

Ретки су случајеви када, акутни SAH подразумева „мање цурење крви“, односно присуство толико мале количине крви која се не може идентификовати на CT прегледу па се у таквим случајевима, уколико постоје снажни клинички индикатори, изводи лумбална пункција (13). Такође, пункција је индикована и код пацијената који се не јављају у првим сатима развоја SAH-а јер тада опада сензитивност компјутеризоване томографије, а користи се и за искључивање других потенцијалних дијагноза попут менингитиса (13,29,57).

У дијагностици SAH-а насталог пре неколико недеља, користи се и спектрометрија цереброспиналне течности како би се испитало присуство билирубина и извршила цитологија течности за откривање сидерофага (13). Поред тога, важно је и коришћење магнетне резонанце (енгл. *magnetic resonance* - MR) као имиџинг модалитета, која се може радити у случају негативног налаза на CT-у (13,58). Без обзира на то, MR није део стандардне процедуре у откривању и процени акутног SAH-а с обзиром на дужину прегледа, тежину интерпретације, доступност апарата (13).

Златни стандард за откривање церебралних анеуризми као узрочника крварења код SAH-а је дигитална субтракциона ангиографија (енгл. *digital subtraction angiography* - DSA), с обзиром да она обезбеђује добру визуализацију анеуризме, њене локације и структуре, комплетне васкулатуре у околини као и улазних и излазних крвних судова (8,29). DSA је незаменљив модалитет приликом одлучивања о даљем третману анеуризме, при чему носи мали ризик од поновног крварења из исте анеуризме и то скоро 1-2% као и од настанка нових неуролошких дефицита који се дешавају у 1.8% случајева (8,13,29). У ситуацијама када није могуће извести DSA, ради се CT ангиографија и то је превасходно случај са пацијентима који имају веће крварење и хернијацију мозга па захтевају хитан хируршки третман (13). Код осталих пацијената, метода избора је дигитална субтракциона ангиографија (1,13,34,59).

1.7. Клиничке скале

Поред дијагностичких модалитета, за оцену и процену субарахноидалног крварења, користе се и клиничке скале које се обично раде на пријему пацијената на хоспитално лечење. Обично се користе три скале и то Хант и Хесе скала (енгл. *Hunt and Hesse scale* – HHS), Глазгов кома скала (енгл. *Glasgow Coma Scale* – GCS) и Фишера скала (енгл. *Fisher Scale* – FS) (11).

Хант и Хес скала је откривена 1986. године и представља потврђен систем за предвиђање прогнозе и исхода код пацијената са SAH-ом (11). Овом скалом се пацијенти градирају оценом од 1 до 5 коришћењем следећег система оцењивања: оцену 1 имају пацијенти са асимтоматском или благом главобољом, оцену 2 пацијенти са парализом кранијалних нерава или јаком главобољом односно развијеним нухалним ригидитетом, оцену 3 имају они са благим фокалним дефицитом, летаргијом или конфузијом, оцену 4 добијају пацијенти са ступором и/или хемипарезом док оцену 5 добијају пацијенти у стању дубоке коме, декортикалног држања, са самртним изгледом пацијента (11, 12).

Оцена на Глазгов кома скали је стандардни део градирања ургентних пацијената јер се њоме процењује стање свести као и његове накнадне промене. Лака је за коришћење (11).

Фишера скала се користи за предвиђање ризика од церебралог вазоспазма после SAH-а, на основу присутне количине крви на иницијалним СТ снимцима, начињеним у току 5 дана од развоја SAH-а. Сматра се да локализован угрушак или дифузно крварење веће од 1 милиметра указује на висок ризик од церебралног вазоспазма. Пацијенти се градирају од 1 до 4: оцену 1 добија СТ налаз на којем нема крви; оцену 2 доноси дифузан или танак слој крви, дебљине мање од 1mm; оцену 3 добија локализован угрушак и/или слојеви крви дебљине веће од 1 mm у вертикалној равни; а оцену 4 добијају интрацеребрални или интравентрикуларни угрушци са дифузним или одсутним крварењем у базалним коморама (11,14).

Поред претходно наведених скала, у клиничкој пракси се користи и Визуелно-аналогна скали (енгл. *visual analogue scale* - VAS) и то код пацијената који су развили исхемијско оштећење мозга, са циљем процене величине хиподензних исхемијских зона (15,16).

1.8. Третман

После указивања хитне медицинске помоћи и адекватног одабира дијагностичког модалитета и постављања дијагнозе, следећи корак је третман повреде мозга изазване крварењем (27). То се постиже брзим и адекватним искључивањем извора крварења из циркулације, при чему брзина реаговања у смислу третмана умањује морталитет ових пацијената (60). Тачније, уколико се искључивање церебралне анеуризме из циркулације изврши 2. дан након SAH, исход оваквих пацијента је бољи него ако се то уради касније (61). Третман анеуризме која је узроковала ASAH је могуће извршити отвореном хируршком методом, постављањем металне клипсе, чија је улога да оклудира врат анеуризме (62).

Као резултат напретка медицинске технологије, појавила се алтернатива овој методи у виду ендоваскуларног интервентног третмана који подразумева постављање

платинумских спирала (завојница, којлова) унутар анеуризме са циљем њене оклузије (62,63). Избор методе третмана се врши конзилијарно, сарадњом неурохирурга и интервентних радиолога и разматрањем сваког случаја појединачно (13).

Такође, у избору третмана, важну улогу имају локација и облик анеуризме, односно однос врата према куполи анеуризме, као и опште карактеристике пацијента (11). Уобичајено је да се анеуризме у регији средње мождане артерије или оне анеуризме које се налазе у тортаозним крвним судовима, третирају хируршки због отежаног приступа интервентним процедурама, док су анеуризме дубоко у мозгу или у задњој циркулацији преваходно третиране ендоваскуларним интервенцијама. Такође, када се разматрају опште карактеристике пацијента и узму у обзир постојећи коморбидитети, предност се даје ендоваскуларној методи (11,64,65).

1.8.1. Ендоваскуларни третман руптуриране церебралне анеуризме

Ендоваскуларни третман руптуриране анеуризме односно ендоваскуларна емболизација (енгл. *endovascular embolization* - ЕЕ) подразумева „извођење процедуре коришћењем катетера под флуороскопским навођењем и то од улазне тачке у артерији (обично феморалне артерије у препонама) до матичне артерије на којој је анеуризма“ (66). У анеуризму се уводи микрокатетер, кроз који се убацују метални којлови у лумен анеуризме, све са циљем прекидања протока крви у самој анеуризми и индукцију тромбозе, како бис е постигло затварање анеуризме и спречила њена поновна руптура (66). Два рандомизирана испитивања упоређивала су ендоваскуларни третман са хируршким приступом код церебралних анеуризми након њихове руптуре: Интернационална студија субарахноидних анеуризми и Студија руптуриране анеуризме и дошли су до закључка да боље функционалне исходе у првој години лечења, имају пацијенти који су третирани ендоваскуларном методом (63,66-69).

Ендоваскуларне технике поред класичне и најчешће технике емболизације којом се врши хомогена расподела којлова у анеуризми, могу обухватати и додатне технике попут употребе стентова, реконструкције са преусмеравањем тока артерије, деконструкцију родитељске артерије (22).

1.9. Компликације ендоваскуларног третмана

Најчешће и најозбиљније компликације субарахноидног крварења изазваног руптуром анеуризме су: „поновно крварење, хидроцефалус, едем мозга, церебрални вазоспазам, одложени неуролошки дефицит и одложена церебрална исхемија“ (70-72).

Код 8% до 23% пацијената код којих се јављи поновно крварење наступају значајни морбидитети или смртни исход (73). Најважнији период представља првих шест сати од иницијалног крварења, јер се у том временском оквиру јавља и до 90% поновног крварења (74,75). Такође, у ризичне групе пацијената за ову компликацију спадају они који имају тежи облик АСАН-а и велику анеуризму, као и они који у дужем временском интервалу чекају на емболизацију анеуризме (8).

Код око трећине пацијената се током прва три дана од иницијалног крварења, јавља хидроцефалус и то чешће код оних који имају већи степен крварења (8). Хидроцефалус може бити и асимптоматски а важно је узети у обзир ову компликацију, посебно код пацијената са изненадним падом у неуролошком статусу, као и променом моторног статуса или менталног статуса (73). Под третманом хидроцефалуса подразумева се апликација спољашњег вентрикуларног дрена, како би се постигла адекватна дренажа цереброспиналне течности (8).

Осим поновног крварења и хидроцефалуса и појава можданог едема представља значајну компликацију код пацијената са АСАН-ом, од чега скоро 20% њих развије глобални едем (76). Овај едем може бити рани или одложени. Рани глобални едем мозга настаје као последица глобалне церебралне хипоперфузије коју је изазвао нагли пораст интракранијалног притиска у тренутку у којем је дошло до пуцања анеуризме (77). У настанку раног церебралног едема важну улогу ума застој церебралне циркулације у току иктуса и управо је овај патофизиолошки механизам повезан са клиничком манифестацијом у виду губитка свести на самом почетку развоја крварења. За разлику од раног, одложени едем мозга настаје услед деловања цитотоксичних ефеката крвних производа, микроваскуларне исхемије и ауторегулационе дисфункције (77). Постављање дијагнозе глобалног едема мозга на компјутеризованој ангиографији служи као независни фактор ризика за смртни и друге лоше исходе (34).

1.9.1.Церебрални вазоспазам

Спазам церебралне васкулатуре представља најозбиљнију компликацију АСАН-а и може да се дефинише и као „одложено и само-ограничавајуће стање чија је тежина повезана са запремином, густином, продуженим присуством и локацијом субарахноидалне крви“ (78-80). „Сегментално или дифузно сужавање лумена интракранијалних артерија“ је такође познато као церебрални вазоспазам (енг. *cerebral vasospasm* - CVS) (80,81). АСАН-ом индуковани вазоспазам је сложен ентитет који се дефинише као „одложена и реверзибилна васкулопатија, оштећење ауто-регулаторне функције и хиповолемија“ (82,83).

Презентација спазма церебралне васкулатуре варира и то од асимптоматских пацијената до настанка хемиплегије или смањеног нивоа свести. Између 30% и 70% пацијената нема симптоме, док 30% развија значајни неуролошки дефицит (8).

Ангиографски вазоспазам карактерише сужавање ангиографски видљивих церебралних артерија након АСАН-а, са учесталошћу од око 70% пацијената. Овај ентитет обично започинје три до четири дана након руптуре анеуризме, при чему достиже максимум седмог до десетог дана и престаје од 14. до 21. дана (66).

Захваљујући резултатима бројних истраживања, омогућено је и коришћење третмана којим се превенира настанак CVS и који се темељи на одржавању правилног волумена крви као и третману нимодипином (84). До сада, јединствени потврђени третман за CVS представља еуволемијски индукована хипертензија, с обзиром да ендоваскуларне процедуре још увек носе специфичне ризике (85).

До данас је познато да су различити фактори повезани са повећаним ризиком од CVS-а након АСАН. Фенотип хаптоглобина је један од ових фактора, будући да афинитет

молекула са хемоглобином зависи од степена до кога ће он везати слободни хемоглобин у субарахноидном простору и тако спречити покретање низа реакција које на крају резултирају стварањем вазоспазма (86). Интравентрикуларно крварење унутар АСАН-а такође је повезано са већом учесталошћу вазоспазма као и дуготрајном употребом дувана (87). Такође, хипертрофија леве коморе откривена на електрокардиографији описана је као фактор ризика за развој церебралне вазоспазме (OR=3.48) (88). Примећена је корелација између цереброспиналне течности и CVS, коришћењем волуметријске анализе и односа субарахноидалног крварења и цереброспиналне течности (OR=1.03) (89).

1.9.1.1.Патофизиолошки механизам церебралног вазоспазма

Патофизиолошки механизам настанка CVS-а подразумева продужену констрикцију церебралних артерија која настаје као последица констрикције глатког мишића крвног суда. У овом процесу долази до ослобађања хемоглобина из крвних угрушака у субарахноидном простору, при чему хемоглобин покреће улазак и ослобађање калцијума. Као последица тога, долази до активације калцијум/калмодулин-зависне миозинске светлосне киназе. Активирање киназе изазива фосфорилацију светлосног ланца миозина, које затим покреће умрежавање актина и миозина. Као последица тога, долази до механичког скраћења односно контракције глатких мишића (90).

Аутооксидацијом оксихемоглобина из крвних угрушака ствара се метхемоглобин и супероксидни анјонски радикал. Ово за последицу има настанак пероксидације липида (91). Штетни хидроксилни радикали, као и липидни пероксиди затим пролазе кроз зид крвног суда, што доводи до повређивања ендотелних и глатких мишићних ћелија (92). Управо се оштећење ендотела сматра кључним за настанак CVS-а и то на два начина, губитком синтезе ендотелног азот-моноксида који је виталан вазодилататор или услед велике производње ендотелина који је изражен вазоконстриктор (93). У складу са тим, изводе се и истраживања на ендотелном азот-моноксиду и ендотелину с обзиром на тумачење да је губитак баланса у њиховој производњи кључан механизам за настанак вазоспазма церебралне васкулатуре после САН-а (90).

Такође, важан фактор представља и повећање интраваскуларног протиска у церебралним артеријама мањег калибра, које као последицу тога активирају калцијумске напон-зависне канале. Такође, сматра се и да канали типа P имају утицај на вазоконстрикцију код САН-а (94).

1.9.1.2.Дијагностика церебралног вазоспазма

Церебрални вазоспазам се може дијагностиковати као симптоматски и као ангиографски. Да би се поставила дијагноза симптоматског CVS-а, неопходно је да се на компјутеризованој томографији мозга и у лабораторијским резултатима искључе сви други релевантни узрочници насталог неуролошког погоршања. У случају да се искључе сви други чиниоци, а да постоји неуролошки дефицит који повољно реагује на

лечењем изазвану хипертензију, онда се поставља дијагноза церебралног вазоспазма (90).

Златни стандард у дијагностиковању представља ангиографија, а поред ње могуће је и постављање дијагнозе CVS-а на транскранијалном доплеру крвних судова (90). Ангиографски вазоспазам се дефинише као „концентрично сужавање које може бити фокално, сегментно или дифузно“. Обично се оцењује као сужење које може бити: благо и то код мање од 25% случајева; умерено које се јавља код 25% до 50%; или тешко сужење које се јавља код више од 50% случајева; при чему је неопходно поређење са имицином пре вазоспазма. Описана је појава „раног“ вазоспазма на пријемној ангиографији, са податком да се јавља у року од 48 сати од руптура анеуризме и то врло ретко, с тим што није јасно на који начин се дијагностикује овај CVS без упоређивања са иницијалном ангиографијом (95). Дијагноза церебралног вазоспазма је важна јер је повезана са развојем церебралне исхемије и лошим исходом (90).

1.9.2. Одложен исхемијски неуролошки дефицит и одложена церебрална исхемија

Одложен исхемијски неуролошки дефицит (енг. *delayed ischemic neurological deficit* - DIND) се дефинише као „клинички синдром фокалног неуролошког дефицита који се развија код трећине пацијената, обично од 4 до 14 дана након руптуре анеуризме и главни је узрок инвалидности након субарахноидног крварења“ (66).

Одложена церебрална исхемија (енг. *delayed cerebral ischemia* - DCI) се дефинише као „појава неуролошког погоршања која није последица других узрока, или доказ о новој исхемијској лезији на СТ снимању извршеном више од 48 или 72 сата након руптуре анеуризме“ (96-98). Поједини аутори наводе појављивање новог клиничког ентитета – одложеног церебралног инфаркта и наглашавају да је одвојен ентитет од одложене церебралне исхемије (88,96-99). Исхемија је главна компликација SAH-а с обзиром да доводи до погоршања функције мозга. DCI достиже максимум између 3. и 14. дана са учесталошћу од око 30% пацијената. Ризик од DCI расте са порастом крви у субарахноидном простору, као и услед присуства интравентрикуларне хеморагије, лоше клиничке слике на пријему и конзумације цигарета (100). DCI може бити узроковани бројним факторима, превасходно услед CVS-а, депресије кортикалног ширења, упале и интраваскуларне микротромбозе. Због свега тога, неопходно је учестало обављање неуролошког прегледа на дневном нивоу, препоручује се на свака два сата како би се проpratили симптоми DIND и знаци DCI. Дијагноза се поставља на прегледу компјутеризованом томографијом (11).

Бројне студије на животињама, али и неке на хуманој популацији указују на дифузни неуроинфламаторни процес који је предиктор исхемијског оштећења. Такође описана је и улога ендотелне дисфункције, смрти неурона и možданог едема у патофизиолошком механизму (15). Ипак, до сада је објављен врло мали број радова на тему одложеног исхемијског неуролошког дефицита и одложене церебралне исхемије, посебно у смислу откривања њихових предиктора.

Због свега тога је циљ истраживања које је урађено у оквиру ове докторске дисертације, подразумевао испитивање фактора ризика за настанак церебралног вазоспазма али и за друге озбиљне компликације субарахноидалне хеморагије изазване руптуром церебралне анеуризме, попут одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије али и интрахоспиталног морталитета.

II

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви истраживања

Примарни циљ ове студије је испитивање факора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка церебралног вазоспазма који се развија после субарахноидалног крварења изазваног руптуром интракранијалне анеуризме.

У складу са примарним циљем постављени су секундарни циљеви:

- Утврдити факоре који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка одложеног исхемијског неуролошког дефицита после SAH-а изазваног руптуром анеуризме.
- Утврдити факоре који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка одложене церебралне исхемије после SAH-а изазваног руптуром анеуризме.
- Утврдити факоре који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од интрахоспиталног морталитета после SAH-а изазваног руптуром анеуризме.
- Одредити инциденцију церебралног вазоспазма у односу на дужину хоспитализације пацијената.
- Одредити инциденцију одложене церебралне исхемије у односу на дужину хоспитализације пацијената.
- Одредити учесталост одложене церебралне исхемије у зависности од величине хиподензних исхемијских зона на СТ-у.

2.2. Хипотезе истраживања

- Пацијенти који су пушачи ће имати чешће вазоспазам.
- Пацијенти који су пушачи ће имати теже исхемијске промене.
- Пацијенти који су имали неку атеросклеротску болест, имају повећан ризик од настанка исхемије после вазоспазма због SAH-а.
- Пацијенти који су имали неку атеросклеротску болест, имају повећан ризик од смртог и других неповољних исхода лечења вазоспазма и исхемије.
- Инциденција церебралног вазоспазма зависи од употребе нимодипина.
- Инциденција и величина хиподензних зона које настају услед CVS-а, зависе од примене индуковане хипертензије.

III

МАТЕРИЈАЛ И
МЕТОДЕ

3.1.Врста студије

Студија је дизајнирана као студија пресека. Студијска документација је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац, број одлуке 01-10138 од 10.08. 2016. године.

3.2.Популација која се истражује

Студија је обухватила све пацијенте којима је први пут, на снимцима начињеним компјутеризованом томографијом, дијагностикована субарахноидална хеморагија изазвана руптуром анеуризме, у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу у петогодишњем временском периоду, од 01.01.2014. до 31.12.2018.године.

Испитивањем исхода ендоваскуларног третмана руптуриране интракранијалне анеуризме која је изазвала субарахноидално крварење, испитаници су подељени у четири групе: пацијенти код којих је наступио церебрални вазоспазам, пацијенти код којих је наступио одложени исхемијски неуролошки дефицит, пацијенти код којих је наступила одложена церебрална исхемија и пацијенти код којих је наступио смртни исход током хоспиталног боравка.

Дијагноза АСАН-а заснивала се на снимцима начињеним компјутеризованом томографијом на којима је детектовано присуство крви у субарахноидалном простору, изазвано руптуром анеуризме. Дијагноза руптуриране интракранијалне анеуризме је затим била потврђена на дигиталној субтракционој ангиографији. Церебрални вазоспазам је дијагностикован ангиографски, детектовањем смањења дијаметра контрастног стуба више од 34% у дијаметру, код већих церебралних артерија (78,81,89). Одложени исхемијски неуролошки дефицит је дефинисан као неуролошко погоршање у комбинацији са церебралним вазоспазмом (88,97). Дијагноза одложене церебралне исхемије се заснивала на снимцима мозга, начињеним компјутеризованом томографијом минимум 48 сати након ендоваскуларног третмана, на којима је уочено присуство хиподензних зона које нису биле видљиве на ицијалном СТ прегледу (88,98).

3.3.Узорковање

У студију су укључени сви пацијент, после спровођења критеријума за укључење и искључење по типу „згодног узорка“, како би се прикупио довољан број пацијената и задовољили сви критеријуми снаге студије и величине узорка.

Укључујући критеријуми:

- а. Пацијенти старији од 18 година са утврђеном дијагнозом анеуризматског субарахноидалног крварења које се јавља први пут и које је дијагностиковано у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу у опсервираном периоду (01.10.2006.год - 01.10.2018.год.),
- б. САН потврђена на СТ мозга на пријему,

- ц. руптура интракранијалне анеуризме потврђена на дигиталној субтракционој ангиографији,
- д. интракранијална анеуризма третирана ендоваскуларном емболизацијом,
- е. минимум два контролна СТ мозга након ендоваскуларне процедуре
- ф. DSA урађена након емболизације, између 5. и 10. дана

Све интервентне радиолошке процедуре је радио тим сачињен од два иста искусна интервентна радиолога. Сви налази СТ мозга су евалуирани од стране три искусна неурорадиолога запослена у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу.

Критеријуми за неукључивање су били:

- Пацијенти код којих је раније третирана руптурирана интракранијална анеуризма
- SАН порекла другачијег од анеуризматског
- Артефакти на СТ мозга
- Пацијенткиње које су у тренутку пријема биле трудне
- Пацијенти са некомплетним релевантним подацима у њиховој медицинској историји болести.
- Пацијенти са озбиљним компликацијама током хоспитализације (хепаторенални синдром..)

3.4. Варијабле које су мерене у студији

Неопходни подаци за извођење студије су добијени увидом у медицинску документацију пацијената односно анализом историје болести, третмана који је спроведен и имицинг метода које су коришћене у дијагностици овог ентитета. У евалуацији пацијената су коришћене Визуелно-аналогна скала, Хант и Хес скала и Фишера скала, на основу резултата добијеним имицинг методама. Коришћени су снимци компјутеризоване томографије мозга и то: иницијални СТ и два контролна СТ-а, након ендоваскуларне процедуре. Лабораторијске анализе пацијента су евалуиране у зависности од дана када је обављен ендоваскуларни третман и сходно томе подељене у три групе: анализе рађене 24 сата до 48 сати пре процедуре, анализе рађене на дан процедуре и анализе рађене 24 сата до 48 сати после процедуре.

Главне **зависне варијабле** (исходи) истраживања су:

- церебрални вазоспазам, мерен као дихотомни исход (да, не)
- одложени исхемијски неуролошки дефицит, мерен као дихотомни исход (да, не)
- одложена церебрална исхемија, мерена као дихотомни исход (да, не)
- смртни исход, мерен као дихотомни исход (да, не)

Независне варијабле (узроци):

- карактеристике пацијента везано за интракранијалну анеуризму:
 - локација анеуризме која је утврђена дигиталном суптракционом ангиографијом и мерена као ординална варијабла (класификовањем у 5

група у зависности од артеријског суда који је анеуризматски проширен: унутрашња каротидна артерија, средња церебрална артерија, предња церебрална артерија, задња церебрална артерија, базиларна артерија)

- величина анеуризме, мерена као категоријска варијабла (мале анеуризме <5mm, средње анеуризме 5-10mm, велике анеуризме 11-25mm и гигантске анеуризме >25mm)
- висина анеуризме, мерена као континуална варијабла (у милиметрима)
- ширина анеуризме, мерена као континуална варијабла (у милиметрима)
- ширина врата анеуризме, мерена као континуална варијабла (у милиметрима)

Збуњујуће варијабле (подаци добијени анамнезом/хетероанамнезом и/или увидом у медицинску документацију пацијента):

- Социодемографске карактеристике пацијента:
 - пребивалиште пацијента, мерено као дихотомно обележје (село или град)
 - пол пацијента, мерен као дихотомно обележје (мушки или женски)
 - старост пацијента, која је мерена као континуална варијабла (број година живота), и као категоријска варијабла и то у четири категорије (<20 година, 20-39 година, 40-60 година, >60 година)
- Карактеристике пацијента везано за навике и коморбидитете:
 - конзумација кофеинских напитака, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - конзумација алкохола, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - конзумација цигарета, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - раније дијагностикована шећерна болест, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - раније дијагностикована хипертензија, мерена као дихотомно обележје (да, не)
- Карактеристике пацијента везано за клиничку слику на пријему у болницу:
 - присуство главобоље, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство поремећаја вида, мерено као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство мучнине, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство повраћања, мерено као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство измењеног стања свести, мерено као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство губитка свести, мерено као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство коме, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство промене у крвном притиску, мерена као дихотомно обележје (хипотензија или хипертензија)
 - присуство ригидитета врата, мерено као дихотомно обележје (да, не)
- Карактеристике пацијента везано за налаз на СТ-у мозга:
 - присуство интравентрикуларне хеморагије у латералном коморском систему, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство хидроцефалуса, мерен као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство интравентрикуларне хеморагије у 4.можданој комори, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство едема мозга, мерен као дихотомно обележје (да, не)
 - присуство интрацеребралног и/или интрацеребеларног хематома, мерено као дихотомно обележје (да, не)

- Карактеристике пацијента везано за испитиване скорове:
 - оцена на Глазгов Кома скору, израчуната на пријему у болницу при чему је мерена као ординална варијабла (скор 3-15, за процену стања свести) и Глазгов кома скор мерена као категоријска варијабла класификовањем пацијената у две групе према тежини стања свести (теже стање $GCS \leq 8$ /лакше стање $GCS > 8$)
 - оцена на Хант и Хесе скали, израчуната на пријему при чему је мерена као ординална варијабла (скор 1-5, за предвиђање прогнозе)
 - оцена на Фишеровој скали, израчуната на иницијалном СТ-у мозга, мерена као ординална варијабла (скор 1-4, за предикцију ризика од церебралног вазоспазма)
 - оцена на Визуелно-аналогној скали, израчуната на контролном СТ-у мозга, 48 сати после ендоваскуларне процедуре, мерена као ординална варијабла (скор 0-10, оцена према визуелној процени величине хиподензне исхемијске лезије виђене на компјутеризованој томографији мозга) и као категоријска варијабла, класификовањем хиподензних зона у 3 групе (мале VAS 0-4, средње VAS 5-7, велике VAS 8-10)
- Карактеристике пацијента везано за инвазивне интервенције:
 - примена механичке вентилације после ендоваскуларне интервенције, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - примена лумбалне пункције за потребе евакуације ликвора, после ендоваскуларне интервенције, мерена као дихотомно обележје (да, не)
 - примена спољне дренаже са вентрикулоперитонеалним шантом (енг. ventriculoperitoneal shunt – VPS), мерена као дихотомно обележје (да, не)
- Карактеристике пацијента везано за испитиване временске периоде:
 - трајање флуороскопије током ендоваскуларне процедуре, мерено као континуална варијабла (изражено у минутима)
 - време од настанка симптома до пријема на лечење (T1), мерено као континуална варијабла (изражено у сатима) и као категоријска варијабла поделом у 3 групе (<6 сати, 6-12 сати и 12-24 сата)
 - време од настанка симптома до третмана анеуризме (T2), мерено као континуална варијабла (изражено у сатима)
 - време од настанка симптома до апликације лекова (T3), мерено као континуална варијабла (изражено у сатима)
 - време од пријема до отпуста са лечења односно дужина хоспитализације, мерено као континуална варијабла (изражено у данима)
- лабораторијски резултати мерени у три различита временска периода: пре интервенције (24 до 48 сати пре ЕЕ), на дан интервенције и после интервенције (24 до 48 сати после ЕЕ):
 - вредност леукоцита (енгл. *leukocyte* - LE), мерена као континуална варијабла (изражена у $10^9/L$) и као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
 - вредност тромбоцита (енгл. *platelet* - PLT), мерена као континуална варијабла (изражена у $10^9/L$) и као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
 - вредност интернационалног нормализованог односа (енгл. *international normalized ratio* - INR), мерен као континуална варијабла и као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)

- вредност урее, мерена као континуална варијабла (изражена у mmol/L) и као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност Ц-реактивног протеина (енгл. *C-reactive protein* - CRP), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност лимфоцита (енгл. *lymphocyte* - LYM), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност полиморфонуклеара (енгл. *polymorphonuclear leukocytes* - PMN), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност еритроцита (енгл. *red blood cells* - RBC), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност хемоглобина (енгл. *haemoglobin* - HGB), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност хематокрита (енгл. *haematocrit* - HCT), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност глукозе, мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- ниво калијума, мерен као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- ниво натријума, мерен као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност протеина, мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност протромбинског времена (енгл. *prothrombin time* - PT) у секундама, мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност протромбинског времена изражена у % (PT%), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)
- вредност активираниог парцијалног тромбопластинског времена (енгл. *activated partial thromboplastin time* - APTT), мерена као дихотомно обележје (нормалне или снижене вредности/повишене вредности)

3.5. Снага студије и величина узорка

Жељена снага ове студије је 80%, а вероватноћа да се направи грешка типа 1 (алфа) 0.05. Пошто се ради о упоређивању заступљености појединих варијабли у групи пацијената са и без вазоспазма, за утврђивање разлике у заступљености користи се Хи-квадрат тест. Очекује се да у групи пацијената са вазоспазмом учесталост полиурије као фактора ризика буде 82.4%, а у групи пацијената без вазоспазма 47.7% (14). Са таквим почетним параметрима је помоћу G*Power 3 програма израчунато да је потребно укупно 58 испитаника, тј. 29 испитаника по групи пацијената са и без церебралног вазоспазма (15).

3.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података је урађена у рачунарском програму IBM SPSS Statistics верзија 23. Подаци су прво били обрађени дескриптивно: у складу са тим, за континуалне варијабле су одређене средње вредности и стандардане девијације (енгл. standard deviation - SD) (ако су нормално дистрибуиране) и медијане и интерквартални рангови (енг. *interquartile range* – IQR) (ако нису нормално дистрибуиране), а за категоријске (дихотомне) варијабле учесталост појединих категорија (процентуална заступљеност). Колмогоров-Смирнов тест је коришћен да тестира нормалност дистрибуције података (нормална дистрибуција ако је $p > 0.05$). Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли је код варијабли са нормалном расподелом вредности (добитом Колмогоров-Смирновљевим тестом) тестирана студентовим Т-тестом за независне узорке, односно ако није било нормалне расподеле, коришћен је Ман-Витнијев тест. Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија је тестирана Хи-квадрат тестом (за табле контигенције) или је коришћен Фишеров тест када је постојала мала учесталост појединих категорија.

Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на категоријски исход је испитан прво помоћу униваријантне логистичке регресије, после чега је урађена мултиваријантна логистичка регресија коришћењем „Enter” методе. Модел логистичке регресије је прављен из неколико покушаја, при чему је сваки од њих садржао различиту комбинацију независних и збуњујућих варијабли. Како би се избегао проблем колинеарности код истих варијабли које су мерене у различитим временским периодима (попут вредности леукоцита пре, на дан и после интервенције), у једном моделу је коришћена само једна од ових варијабли.

Квалитет мултиваријантне логистичке регресије је испитан Hosmer Lemeshow, Cox-Snell и Nagelkerke тестовима. Униваријантна и мултиваријантна регресија су коришћене за израчунавање односа шанси (енгл. Odds Ratio - OR), са интервалом поверења 95% (енгл. Confidence Interval - CI), који је мера асоцијације независних и зависних варијабли. У свим статистичким тестовима, вредност вероватноће $p < 0.05$ сматрана је значајном.

IV

РЕЗУЛТАТИ

Након примене укључујућих и искључујућих критеријума студије, студија је обухватила и анализирао укупно 66 пацијената, са дијагнозом субарахноидалне хеморагије која је настала услед руптуре интракранијалне анеуризме. Од тога, 48 (72.7%) жена и 18 (27.3%) мушкараца. Најмлађи пацијент је имао 30 година а најстарији 80 година, док је средња вредност година пацијената износила 54 године.

Сви пацијенти су третирани ендоваскуларном емболизацијом анеуризме, од тога 33 пацијента је развило церебрални вазоспазам (50%), 7 пацијената (10.6%) је развило одложени исхемијски неуролошки дефицит, 8 (12.1%) пацијената је развило одложену церебралну исхемију а 13 (19.7%) пацијената је умрло током хоспиталног лечења.

У односу на дужину хоспитализације сваког пацијента, инциденција церебралног вазоспазма је износила 1.68 на 100 пацијената-дана хоспитализације, док је у случају одложене церебралне исхемије ова инциденција износила 0.66 на 100 пацијената-дана хоспитализације. Учесталост малих хиподензних зона на СТ-у код одложене церебралне исхемије износила је 71.2%, док је учесталост средњих износила 18.2% а великих 10.6%.

Статистичко упоређивање група пацијената је вршено према ова четири исхода:

1. церебрални вазоспазам
2. одложени исхемијски неуролошки дефицит
3. одложена церебрална исхемија
4. интрахоспитални морталитет

4.1.РЕЗУЛТАТИ ПАЦИЈЕНАТА СА ИСХОДОМ ЦЕРЕБРАЛНИ ВАЗОСПАЗАМ

4.1.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Табела 1. Социодемографске карактеристике пацијената

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Старост ^a	55.45±12.13, 56 [14]	52.55±9.55, 54[17]	0.336
Старост, кат. (20-40/40-60/>60 година)	4/16/13 (12.1%/48.5%/39.4%)	5/21/7 (15.2%/63.6%/21.2%)	0.274
Пол (мушки/женски, %/%)	8/25 (24.2%/75.8%)	10/23 (30.3%/69.7%)	0.580
Пребивалиште пацијента (село/град)	13/20 (39.4%/60.6%)	13/20 (39.4%/60.6%)	1.00

a- Mean± SD, Median [IQR]

Табела 2. Карактеристике пацијената везано за навике и коморбидитете

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Кофеин (не/да)	10/23 (30.3%/69.7%)	18/15 (54.5%/45.5%)	0.046*
Алкохол (не/да)	26/7 (78.8%/21.2%)	24/9 (72.7%/27.3%)	0.566 $\chi^2=0.330$
Пушење (не/да)	18/15 (54.5%/45.5%)	18/15 (54.5%/45.5%)	1.000 $\chi^2=0.000$
Шећерна болест, коморбидитет (не/да)	31/2 (93.9%/6.1%)	32/1 (97%/3%)	0.555 $\chi^2=0.349$
Хипертензија, коморбидитет (не/да)	13/20 (39.4%/60.6%)	20/ 13(60.6%/39.4%)	0.085 $\chi^2=2.970$

*статистички значајно

Табела 3. Карактеристике пацијената везано за клиничку слику на пријему

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Главобоља (не/да)	2/31(6.1%/93.9%)	6/27(18.2%/81.8%)	0.131 $\chi^2=2.276$
Поремећај вида (не/да)	32/1 (97%/3%)	27/6 (81.8%/18.2%)	0.046*
Мука (не/да)	20/13 (60.6%/39.4%)	15/18 (45.5%/54.5%)	0.218

			$\chi^2=1.521$
Повраћање (не/да)	21/12 (63.6%/36.4%)	16/17 (48.5%/51.5%)	0.215 $\chi^2=1.538$
Измењена свест (не/да)	13/20 (39.4%/60.6%)	13/20 (39.4%/60.6%)	1.000 $\chi^2=0.000$
Губитак свести (не/да)	23/10 (69.7%/30.3%)	21/12 (63.6%/36.4%)	0.602 $\chi^2=0.273$
Кома (не/да)	29/4 (87.9%/12.1%)	31/2 (93.9%/6.1%)	0.733 $\chi^2=0.392$
Притисак (хипотензија/хипертензија)	7/26 (21.2%/78.8%)	7/26 (21.2%/78.8%)	1.000 $\chi^2=0.000$
Ригидитет врата (не/да)	11/22 (33.3%/66.7%)	12/21 (36.4%/63.6%)	0.796 $\chi^2=0.067$

*статистички значајно

Табела 4. Карактеристике пацијената везано за налаз на СТ-у

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Интравентрикуларна хеморагија (не/да)	10/23 (30.3%/69.7%)	20/13 (60.6%/39.4%)	0.013*
Хидроцефалус (не/да)	22/11 (66.7%/33.3%)	30/3 (90.9%/9.1%)	0.016*
Интравентрикуларна хеморагија у IV комори (не/да)	22/11 (66.7%/33.3%)	24/9 (72.7%/27.3%)	0.592 $\chi^2=0.287$
Едем мозга (не/да)	11/22 (33.3%/66.7%)	13/20 (39.4%/60.6%)	0.609 $\chi^2=0.262$
Интрацеребрални или интрацеребеларни хематом (не/да)	23/10 (69.7%/30.3%)	19/14 (57.6%/42.4%)	0.306 $\chi^2=1.048$

*статистички значајно

Табела 5. Карактеристике пацијената везано за испитиване скорове

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
GCS ^a	11.15±3.581, 13 [6]	11.09±3.146, 12 [5]	0.640
GCS (≤8/ >8)	10/23 (30.3%/69.7%)	5/28 (15.2%/84.8%)	0.142 $\chi^2=2.157$
HHS ^a	2.82±1.185, 3 [2]	3±1.299, 3[2]	0.605
FS ^a	3.45±0.833, 4 [1]	3.03±0.847, 3 [2]	0.029*

a- Mean± SD, Median [IQR], *статистички значајно

Табела 6. Карактеристике пацијената везано за анеуризму

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Величина анеуризме (<5mm/ 5-10mm/ 11-25mm/>25mm)	12/16/5/0 (36.4%/48.5%/15.2%/0%)	6/20/7/0 (18.2%/60.6%/21.2%/0%)	0.249
Локација анеуризме (АЦИ/АЦМ/АЦА/АЦП/АБ)	15/3/10/2/3 (45.5%/9.1%/30.3%/6.1%/9.1%)	10/7/13/2/1(30.3%/21.2%/39.4%/6.1%/ 3%)	0.407
Дужина анеуризме (Mean± SD, Median[IQR])	6.718±3.854, 5.52 [3.84]	8.099±4.342, 7.08 [4.21]	0.099
Ширина анеуризме (Mean± SD, Median[IQR])	5.496±3.36, 4.45 [3.26]	6.63±3.07, 6.29 [4.06]	0.045*
Врат анеуризме (Mean± SD, Median [IQR])	3.43±2.705, 2.70 [1.28]	2.902±0.938, 2.78 [1.31]	0.812

*статистички значајно

Табела 7. Карактеристике пацијената везано за инвазивне интервенције

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Механичка вентилација (не/да)	16/17 (48.5%/51.5%)	25/8 (75.8%/24.2%)	0.022*
Евакуација ликвора лумбалном пункцијом (не/да)	23/10 (69.7%/30.3%)	29/4 (87.9%/12.1%)	0.071 $\chi^2=3.264$
Спољна дренажа са VPS (не/да)	26/7 (78.8%/21.2%)	31/2 (93.9%/6.1%)	0.073 $\chi^2=3.216$

*статистички значајно, VPS – вентрикулоперитонеални шант

Табела 8. Карактеристике пацијената везано за испитиване временске периоде

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
Трајање флуороскопије код ЕЕ ^а	27.70±6.69, 28 [11]	28.58±6.45, 27 [12]	0.546
T1, у сатима ^а	33.45±67.28, 5 [34]	48.48±147.24, 3 [22.25]	0.443

T1, у сатима (<6h/ 6-12h/12-24h)	19/3/11 (57.6%/9.1%/33.3%)	22/1/10 (66.7%/3%/30.3%)	0.531
T2, у сатима (<2/2-4/4-6/6-12/>12h)	8/7/5/4/9 (24.2%/21.2%/15.2%/12.1%/27.3%)	5/13/7/1/7 (15.2%/39.4%/21.2%/3%/21.2%)	0.300 $\chi^2=4.876$
T3, у сатима ^a	30.697±66.42, 5 [22.5]	40.62±115.65, 4 [4]	0.642
Дужина хоспитализације ^a	32.48±19.63, 30 [22.5]	26.88±17.96, 23 [24]	0.145

a- Mean± SD, Median [IQR], T1-време од настанка симптома до пријема у болницу, T2-време од настанка симптома до ендоваскуларне процедуре, T3-време од настанка симптома до медикаментозног лечења, *статистички значајно

Табела 9. Лабораторијски резултати пре интервенције

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	P вредност
LE пре EE ^a	12.50±3.78, 12.1 [4.3]	11.34±3.698, 10.7 [5.35]	T=0.132
PLT пре EE ^a	272.91±104.30, 240 [100]	219.76±78.198, 215 [125]	0.014
INR пре EE ^a	1.14±0.147, 1.09 [0.117]	1.066±0.089, 1.05 [0.125]	0.011
Уреа пре EE ^a	6.31±2.85, 5.8 [4.3]	5.32±1.83, 5.3 [2.7]	0.284
CRP пре EE (= или ↓/↑)	11/22 (33.3%/66.7%)	6/27 (18.2%/81.8%)	0.159 $\chi^2=1.981$
LE пре EE (= или ↓/↑)	7/26 (21.2%/78.8%)	10/23 (30.3%/69.7%)	0.398 $\chi^2=0.713$
LYM пре EE (= или ↓/↑)	29/4 (87.9%/12.1%)	31/2 (93.9%/6.1%)	0.392 $\chi^2=0.733$
PMN пре EE (= или ↓/↑)	27/6 (81.8%/18.2%)	29/4 (87.9%/12.1%)	0.492 $\chi^2=0.471$
RBC пре EE (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	32/1 (97%/3%)	1.000 $\chi^2=0.000$
HGB пре EE (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	n/a
HCT пре EE (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	33/0 (100%/0%)	0.314 $\chi^2=1.015$
PLT пре EE (= или ↓/↑)	28/5 (84.8%/15.2%)	33/0 (100%/0%)	0.020 $\chi^2=5.410$
Глукоза пре EE (= или ↓/↑)	13/20 (39.4%/60.6%)	15/18 (45.5%/54.5%)	0.618 $\chi^2=0.248$
Уреа пре EE (= или ↓/↑)	24/9 (72.7%/27.3%)	30/3 (90.9%/9.1%)	0.056 $\chi^2=3.667$
Калијум пре EE (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	N/A

Натријум пре ЕЕ (= или ↓/↑)	31/2 (93.9%/6.1%)	33/0 (100%/0%)	0.151 $\chi^2=2.063$
Протеини пре ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	27/6 (81.8%/18.2%)	0.010 $\chi^2=6.600$
РТ пре ЕЕ (= или ↓/↑)	14/19 (42.4%/57.6%)	16/17 (48.5%/51.5%)	0.621 $\chi^2=0.244$
INR пре ЕЕ (= или ↓/↑)	20/13 (60.6%/39.4%)	23/10 (69.7%/30.3%)	0.438 $\chi^2=0.601$
РТ% пре ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	28/5 (84.8%/15.2%)	0.020 $\chi^2=5.410$
АРТТ пре ЕЕ (= или ↓/↑)	31/2 (93.9%/6.1%)	31/2 (93.9%/6.1%)	1.000 $\chi^2=0.000$

LE-леукоцити, а- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, РТ-протромбинско време, АРТТ-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест, Н/А-није примењиво

Табела 10. Лабораторијске анализе на дан интервенције

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
LE на дан ЕЕ ^а	12.85±3.33, 12.8 [4.33]	12.02±4.27, 11.2 [5.35]	T=0.102
PLT на дан ЕЕ ^а	263.88± 97.035, 240 [92]	210.67±73.81, 205 [99]	0.022
INR на дан ЕЕ ^а	1.14±0.11, 1.12 [0.126]	1.07±0.08, 1.07 [0.104]	0.007
Уреа на дан ЕЕ ^а	6.35±3.05, 5.6 [4.4]	5.11±1.73, 5.2 [2.8]	0.186
CRP на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	11/22 (33.3%/66.7%)	14/19 (42.4%/57.6%)	0.447 $\chi^2=0.580$
LE на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	7/26 (21.2%/78.8%)	13/20 (39.4%/60.6%)	0.108 $\chi^2=2.583$
LYM на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	29/4 (87.9%/12.1%)	31/2 (93.9%/6.1%)	0.392 $\chi^2=0.733$
PMN на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	29/4 (87.9%/12.1%)	31/2 (93.9%/6.1%)	0.392 $\chi^2=0.733$
RBC на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	32/1 (97%/3%)	1.000 $\chi^2=0.000$
HGB на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	33/0 (100%/0%)	0.314 $\chi^2=1.015$
HCT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	33/0 (100%/0%)	0.314 $\chi^2=1.015$
PLT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	33/0 (100%/0%)	0.314
	12/21 (36.4%/63.6%)	13/20 (39.4%/60.6%)	0.800

Глукоза на дан ЕЕ (= или ↓/↑)			
Уреа на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	24/9 (72.7%/27.3%)	32/1 (97%/3%)	0.006 $\chi^2=7.543$
Калијум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
Натријум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	31/2 (93.9%/6.1%)	33/0 (100%/0%)	0.151
Протеини на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	32/1 (97%/3%)	0.314
РТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	13/20 (39.4%/60.6%)	23/10 (69.7%/30.3%)	0.013
INR на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	13/20 (39.4%/60.6%)	24/9 (72.7%/27.3%)	0.006
РТ% на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	32/1 (97%/3%)	0.314
АРТТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	31/2 (93.9%/6.1%)	32/1 (97%/3%)	0.555

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, РТ-протромбинско време, АРТТ-активирано тромбoplastинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест

Табела 11. Лабораторијске анализе после интервенције

Фактори	Церебрални вазоспазам (n=33)	Без церебралног вазоспазма (n=33)	Р вредност
LE после ЕЕ ^a	13.44±3.27, 12.9 [5.12]	11.96±3.92, 11 [5]	T=0.028
PLT после ЕЕ ^a	268.91± 113.36, 245 [164]	198.7±64.798, 194 [103]	0.015
INR после ЕЕ ^a	1.09±0.20, 1.09 [0.083]	1.099±0.105, 1.079 [0.178]	0.225
Уреа после ЕЕ ^a	6.49±3.13, 5.4 [4.9]	4.84±2.08, 4.7 [3]	0.043
CRP после ЕЕ (= или ↓/↑)	9/24 (27.3%/72.7%)	19/14 (57.6%/42.4%)	0.013
LE после ЕЕ (= или ↓/↑)	5/28 (15.2%/84.8%)	18/15 (54.5%/45.5%)	0.001
LYM после ЕЕ (= или ↓/↑)	29/4 (87.9%/12.1%)	32/1 (97%/3%)	0.163
PMN после ЕЕ (= или ↓/↑)	30/3 (90.9%/9.1%)	30/3 (90.9%/9.1%)	1.000
RBC после ЕЕ (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	33/0 (100%/0%)	0.314
HGB после ЕЕ (= или ↓/↑)	32/1 (97%/3%)	33/0 (100%/0%)	0.314
	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А

НСТ после ЕЕ (= или ↓/↑)			
PLT после ЕЕ (= или ↓/↑)	30/3 (90.9%/9.1%)	33/0 (100%/0%)	0.076
Глукоза после ЕЕ (= или ↓/↑)	17/16 (51.5%/48.5%)	19/14 (57.6%/42.4%)	0.621
Уреа после ЕЕ (= или ↓/↑)	25/8 (75.8%/24.2%)	30/3 (90.9%/9.1%)	0.099
Калијум после ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	32/1 (97%/3%)	0.314
Натријум после ЕЕ (= или ↓/↑)	30/3 (90.9%/9.1%)	31/2 (93.9%/6.1%)	0.642
Протеини после ЕЕ (= или ↓/↑)	27/6 (81.8%/18.2%)	33/0 (100%/0%)	0.010
РТ после ЕЕ (= или ↓/↑)	22/11 (66.7%/33.3%)	21/12 (63.6%/36.4%)	0.796
INR после ЕЕ (= или ↓/↑)	21/12 (63.6%/36.4%)	23/10 (69.7%/30.3%)	0.602
РТ% после ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
АРТТ после ЕЕ (= или ↓/↑)	28/5 (84.8%/15.2%)	32/1 (97%/3%)	0.087

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, PT-протромбинско време, APTT-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, T-студент t тест

4.1.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ВАЗОСПАЗАМ

Универијантна логистичка регресија је открила да акутни хидроцефалус после SAH-а, вредност INR-а после интервенције и вредност леукоцита после интервенције, значајно повећавају шансе за CVS након емболизације анеуризме (odds ratio 5.000, 4.103 и 6.720). Утицај вредности тромбоцита је био статистички значајан али маргиналан (odds ratios између 1 and 1.01).

На крају, вредност урее у крви после интервенције је био значајно повезан са CVS са средњим утицајем. Преглед значајних испитиваних фактора приказан је у Табели 12.

Табела 12. Универијантна логистичка регресија за исход вазоспазам

Фактори	Р вредност	Сирови OR	95% CI
Старост пацијента	0.280	1.025	0.980-1.073
Пол	0.581	0.736	0.248 – 2.186
Хидроцефалус	0.023	5.000*	1.245-20.076
Интравентрикуларна Хеморагија	0.015	3.538*	1.277-9.805
Механичка вентилација	0.025	3.320*	1.163-9.477
CRP пре ЕЕ, кат	0.164	0.444	0.142-1.394
LE пре ЕЕ, кат	0.400	1.615	0.528-4.935
LE после ЕЕ, кат	0.001	6.720*	2.080-21.708
PLT пре ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.029	1.007*	1.001-1.012
INR на дан ЕЕ, кат	0.008	4.103*	1.455-11.567
INR после ЕЕ, кат	0.602	1.314	0.471-3.669
Протеини пре ЕЕ, кат	0.999	0.000	0.000
PLT на дан ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.022	1.008*	1.001-1.014
PLT после ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.008	1.009*	1.002-1.016
Уреа пре ЕЕ (mmol/L)	0.105	1.202	0.962-1.502
Уреа на дан ЕЕ (mmol/L)	0.057	1.241	0.993-1.549
Уреа после ЕЕ (mmol/L)	0.021	1.285*	1.039-1.590

LE-леукоцити, PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација
 CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, PT-протромбинско време, APTT-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, кат-категоријска варијабла

4.1.3. РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ВАЗОСПАЗАМ

Након прилагођавања, следећи фактори су повезани са CVS: вредности INR на дан интервенције и вредност леукоцита после ендоваскуларне интервенције (Табела 13). Снага везе је остала слична као и након униваријантне анализе а правац утицаја није измењен.

Процена коефицијента детерминације према Cox & Snell и Nagelkerke су били 0.398 и 0.531, док је Hosmer Lemeshow тест показао да се процењен утицај церебралног вазоспазма поклапа са очекиваним утицајем овог феномен ($\chi^2 = 2.503$, $p = 0.927$).

Табела 13. Мултиваријантна логистичка регресија за исход вазоспазам

Фактори ризика	Р вредност	Прилагођени OR	95% CI
Тромбоцити после ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.099	1.007	0.999-1.014
Уреа после ЕЕ (mmol/L)	0.082	1.232	0.974-1.558
INR на дан ЕЕ, кат	0.027	4.411*	1.181-16.478
Леукоцити после ЕЕ, кат	0.004	8.376*	2.009-34.921

*статистички значајно, кат-категоријска варијабла

4.2.РЕЗУЛТАТИ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНИ ИСХЕМИЈСКИ НЕУРОЛОШКИ ДЕФИЦИТ

4.2.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Табела 14. Социодемографске карактеристике пацијената

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредност χ^2
Старост пацијента ^a	53.10±10.786 [17]	61.57±9.744 [5]	0.051
Старост, кат. (20-40/40-60/>60 years)	9/34/16 (15.3%/57.6%/27.1%)	0/3/4 (0%/42.9%/57.1%)	0.205 $\chi^2=3.173$
Пол (мушки/женски, %/%)	17/42 (28.8%/71.2%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.414 $\chi^2=0.666$
Пребивалиште пацијента (село/град)	24/35 (40.7%/59.3%)	2/5 (28.6%/71.4%)	0.535 $\chi^2=0.384$

a-Mean± SD, Median [IQR]

Табела 15. Карактеристике пацијената везано за навике и коморбидитете

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредност χ^2
Алкохол (не/да)	43/16 (72.9%/27.1%)	7/0 (100%/0%)	0.113 $\chi^2=2.506$
Пушење (не/да)	32/27 (54.2%/45.8%)	4/3 (57.1%/42.9%)	0.884 $\chi^2=0.021$
Кафеин (не/да)	25/34 (42.4%/57.6%)	3/4 (42.9%/57.1%)	0.980 $\chi^2=0.001$
Шећерна болест, коморбидитет (не/да)	56/3 (94.9%/5.1%)	7/0 (100%/0%)	0.541 $\chi^2=0.373$
Хипертензија, коморбидитет (не/да)	31/28 (52.5%/47.5%)	2/5 (28.6%/71.4%)	0.230 $\chi^2=1.438$

Табела 16. Карактеристике пацијената везано за клиничку слику на пријему

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредност χ^2
Главоболја (не/да)	7/52 (11.9%/88.1%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.853 $\chi^2=0.034$
Поремећај вида	52/7 (88.1%/11.9%)	7/0 (100%/0%)	0.335 $\chi^2=0.929$
Мука (не/да)	30/29 (50.8%/49.2%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.302 $\chi^2=1.064$
Повраћање (не/да)	32/27 (54.2%/45.8%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.386 $\chi^2=0.751$
Измењена свест (не/да)	22/37 (37.3%/62.7%)	4/3 (57.1%/42.9%)	0.309 $\chi^2=1.033$
Губитак свести (не/да)	39/20 (66.1%/33.9%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.777 $\chi^2=0.080$
Кома (не/да)	54/5 (91.5%/8.5%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.613 $\chi^2=0.256$
Притисак (хипотензија/хипертензија)	13/46 (22%/78%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.635 $\chi^2=0.225$
Ригидитет врата (не/да)	21/38 (35.6%/64.4%)	2/5 (28.6%/71.4%)	0.712 $\chi^2=0.136$

Табела 17. Карактеристике пацијената везано за налаз на СТ-у

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредност χ^2
Интравентрикуларна хеморагија (не/да)	29/30 (49.2%/50.8%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.080 $\chi^2=3.071$
Хеморагија у IV комори (не/да)	40/19 (67.8%/32.2%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.329 $\chi^2=0.951$
Едем мозга (не/да)	22/37 (37.3%/62.7%)	2/5 (28.6%/71.4%)	0.650 $\chi^2=0.205$
Интрацеребрални или интрацеребеларни хематом (не/да)	35/24 (59.3%/40.7%)	7/0 (100%/0%)	0.034* $\chi^2=4.475$
Хидроцефалус (не/да)	48/11 (81.4%/18.6%)	4/3 (57.1%/42.9%)	0.138 $\chi^2=2.195$

*статистички значајно

Табела 18. Карактеристике пацијената везано за испитиване скорове

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредност χ^2
GCS ($\leq 8/ >8$)	14/45 (23.7%/76.3%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.573 $\chi^2=0.318$
GCS ^a	11.14 \pm 3.355 [5]	11.00 \pm 3.512 [5]	0.891 $\chi^2=0.423$
HHS ^a	2.90 \pm 1.269 [2]	3.00 \pm 1.000 [2]	0.804
FS ^a	3.22 \pm 0.872 [2]	3.43 \pm 0.787 [1]	0.579
VAS ^a	2.15 \pm 2.846 [4]	6.43 \pm 1.718 [3]	0.001*
VAS (мале/средње/велике)	46/9/4 (78%/15.3%/6.8%)	1/3/3 (14.3%/42.9%/42.9%)	0.001* $\chi^2=13.865$

a-Mean \pm SD, Median [IQR], *статистички значајно

Табела 19. Карактеристике пацијената везано за анеуризму

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредно ст χ^2
Величина анеуризме ($<5\text{mm}/ 5-10\text{mm}/ 11-25\text{mm}/ >25\text{mm}$)	16/32/11/0 (27.1%/54.2%/18.6%/0%)	2/4/1/0 (28.6%/57.1%/14.3%/0%)	0.961 $\chi^2=0.080$
Локација анеуризме (АЦИ/АЦМ/АЦА/АЦ П/АБ)	22/9/20/4/4 (37.3%/15.3%/33.9%/6.8%/ 6.8%)	3/1/3/0/0 (42.9%/14.3%/42.9%/0 %/0%)	0.887 $\chi^2=1.148$
Дужина анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	7.454 \pm 4.237 [5.02]	7.027 \pm 3.364 [5.66]	0.975
Ширина анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	6.144 \pm 3.324 [3.93]	5.391 \pm 2.627 [2.34]	0.588
Врат анеуризме (Mean \pm SD, Median [IQR])	3.242 \pm 2.039 [1.31]	2.328 \pm 0.427 [0.81]	0.094

Табела 20. Карактеристике пацијената везано за инвазивне интервенције

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредност χ^2
Механичка вентилација (не/да)	37/22 (62.7%/37.3%)	4/3 (57.1%/42.9%)	0.774 $\chi^2=0.082$
Евакуација ликвора лумбалном пункцијом (не/да)	47/12 (79.7%/20.3%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.614 $\chi^2=0.254$
Спољна дренажа са VPS (не/да)	51/8 (86.4%/13.6%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.958 $\chi^2=0.003$

VPS – вентрикулоперитонеални шант

Табела 21. Карактеристике пацијената везано за испитиване временске периоде

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредно ст χ^2
T1, у сатима ^a	39.415±113.557 [22]	54.071±124.577 [23]	0.925
T1, у сатима (<6h/ 6-12h/12-24h)	37/3/19 (62.7%/5.1%/32.2%)	4/1/2 (57.1%/14.3%/28.6%)	0.628 $\chi^2=0.93$ 1
T2, у сатима (<2/2-4/4-6/6-12/>12h)	11/19/11/4/14 (18.6%/32.2%/18.6%/6.8% /23.7%)	2/1/1/1/2 (28.6%/14.3%/14.3%/14. .3%/28.6%)	0.815 $\chi^2=1.56$ 7
T3, у сатима ^a	33.364±90.527 [6]	55.00±124.189 [24]	0.683
Дужина хоспитализације ^a	28.203±17.668 [21]	42.143±25.321 [39]	0.145

*T1-време од настанка симптома до пријема у болницу, а- Mean± SD, Median [IQR], T2-време од настанка симптома до ендоваскуларне процедуре, T3-време од настанка симптома до медикаментозног лечења

Табела 22. Лабораторијски резултати пре интервенције

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредно ст χ^2
LE пре ЕЕ ^а	11.574±3.624 [5.09]	14.856±3.838 [6.79]	T=0.04 1*
PLT пре ЕЕ ^а	240.83±88.782 [120]	292.71±139.28 [173]	0.243
INR пре ЕЕ ^а	1.088±0.093 [0.137]	1.237±0.262 [0.210]	0.046*
Уреа пре ЕЕ ^а	5.847±2.359 [2.9]	5.529±3.135 [6.8]	0.411
CRP пре ЕЕ (= или ↓/↑)	16/43 (27.1%/72.9%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.463 $\chi^2=0.53$ 9
LE пре ЕЕ (= или ↓/↑)	17/42 (28.8%/71.2%)	0/7 (0%100%)	0.099 $\chi^2=2.71$ 7
LYM пре ЕЕ (= или ↓/↑)	54/5 (91.5%/8.5%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.613 $\chi^2=0.25$ 6
PMN пре ЕЕ (= или ↓/↑)	49/10 (83.1%/16.9%)	7/0 (100%/0%)	0.237 $\chi^2=1.39$ 8
RBC пре ЕЕ (= или ↓/↑)	57/2 (96.6%/3.4%)	7/0 (100%/0%)	0.621 $\chi^2=0.24$ 5
HGB пре ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
HCT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	59/0 (100%/0%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.003 $\chi^2=8.55$ 8
PLT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	56/3 (94.9%/5.1%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.026 $\chi^2=4.93$ 0
Глукоза пре ЕЕ (= или ↓/↑)	27/32 (45.8%/54.2%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.111 $\chi^2=2.53$ 8
Уреа пре ЕЕ (= или ↓/↑)	49/10 (83.1%/16.9%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.451 $\chi^2=0.56$ 8
Калијум пре ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
Натријум пре ЕЕ (= или ↓/↑)	57/2 (96.6%/3.4%)	7/0 (100%/0%)	0.621 $\chi^2=0.24$ 5
Протеини пре ЕЕ (= или ↓/↑)	53/6 (89.8%/10.2%)	7/0 (100%/0%)	0.376

			$\chi^2=0.78$ 3
PT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	28/31 (47.5%/52.5%)	2/5 (28.6%/71.4%)	0.343 $\chi^2=0.90$ 0
INR пре ЕЕ (= или ↓/↑)	39/20 (66.1%/33.9%)	4/3 (57.1%/42.9%)	0.638 $\chi^2=0.22$ 1
PT% пре ЕЕ (= или ↓/↑)	54/5 (91.5%/8.5%)	7/0 (100%/0%)	0.423 $\chi^2=0.64$ 2
APTT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	56/3 (94.9%/5.1%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.335 $\chi^2=0.93$ 0

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, PT-протромбинско време, APTT-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Н/А-није примењиво, Т-студент т тест

Табела 23. Лабораторијске анализе на дан интервенције

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вредно ст χ^2
LE на дан ЕЕ ^a	12.05±3.761 [5.32]	15.66±2.872 [3.30]	0.009*
PLT на дан ЕЕ ^a	232.64±88.845 [97]	276.29±93.671 [200]	0.231
INR на дан ЕЕ ^a	1.099±0.101 [0.124]	1.166±0.995 [0.151]	0.077
Уреа на дан ЕЕ ^a	5.744±2.513 [3]	5.629±2.966 [6.3]	0.662
CRP на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	24/35 (40.7%/59.3%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.174 $\chi^2=1.85$ 2
LE на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	20/39 (33.9%/66.1%)	0/7 (0%/100%)	T=0.06 5 $\chi^2=3.40$ 5
LYM на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	54/5 (91.5%/8.5%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.613 $\chi^2=0.25$ 6
PMN на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	53/6 (89.8%/10.2%)	7/0 (100%/0%)	0.376 $\chi^2=0.78$ 3

RBC на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/2 (96.6%/3.4%)	7/0 (100%/0%)	0.621 $\chi^2=0.24$ 5
HGB на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.12$ 0
HCT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.12$ 0
PLT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.12$ 0
Глукоза на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	24/35 (40.7%/59.3%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.174 $\chi^2=1.85$ 2
Уреа на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	51/8 (86.4%/13.6%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.295 $\chi^2=1.09$ 7
Калијум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	N/A
Натријум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/2 (96.6%/3.4%)	7/0 (100%/0%)	0.621 $\chi^2=0.24$ 5
Протеини на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.12$ 0
РТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	35/24 (59.3%/40.7%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.024 $\chi^2=5.11$ 9
INR на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	34/25 (57.6%/42.4%)	3/4 (42.9%/57.1%)	0.457 $\chi^2=0.55$ 4
РТ% на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.12$ 0
APTT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/2 (96.6%/3.4%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.191 $\chi^2=1.71$ 2

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, РТ-протромбинско време, АРТТ-активирано тромбoplastинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест

Табела 24. Лабораторијске анализе после интервенције

Фактори	Без одложеног исхемијског неуролошког дефицита (n=59)	Одложени исхемијски неуролошки дефицит (n=7)	Р вреднос т χ^2
LE после EE ^a	12.335±3.613 [5.10]	15.79±2.517 [3.83]	0.008*
PLT после EE ^a	222.44±88.115 [93]	329.57±132.169 [254]	0.028*
INR после EE ^a	1.085±0.159 [0.089]	1.204±0.152 [0.255]	0.046
Уреа после EE ^a	5.595±2.762 [3]	6.257±2.975 [6.3]	0.603
CRP после EE (= или ↓/↑)	27/32 (45.8%/54.2%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.111 $\chi^2=2.538$
LE после EE (= или ↓/↑)	23/36 (39%/61%)	0/7 (0%/100%)	T=0.041 $\chi^2=4.188$
LYM после EE (= или ↓/↑)	55/4 (93.2%/6.8%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.478 $\chi^2=0.504$
PMN после EE (= или ↓/↑)	54/5 (91.5%/8.5%)	6/1 (85.7%/14.3%)	0.613 $\chi^2=0.256$
RBC после EE (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.120$
HGB после EE (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.120$
НСТ после EE (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
PLT после EE (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.001 $\chi^2=10.418$
Глукоза после EE (= или ↓/↑)	35/24 (59.3%/40.7%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.024 $\chi^2=5.119$
Уреа после EE (= или ↓/↑)	50/9 (84.7%/15.3%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.371 $\chi^2=0.799$
Калијум после EE (= или ↓/↑)	58/1 (98.3%/1.7%)	7/0 (100%/0%)	0.729 $\chi^2=0.120$
Натријум после EE (= или ↓/↑)	54/5 (91.5%/8.5%)	7/0 (100%/0%)	0.423 $\chi^2=0.642$
Протеини после EE (= или ↓/↑)	53/6 (89.8%/10.2%)	7/0 (100%/0%)	0.376 $\chi^2=0.783$
PT после EE (= или ↓/↑)	42/17 (71.2%/28.8%)	1/6 (14.3%/85.7%)	0.003 $\chi^2=8.923$
INR после EE (= или ↓/↑)	41/18 (69.5%/30.5%)	3/4 (42.9%/57.1%)	0.158 $\chi^2=1.998$
PT% после EE (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А

АРТТ после ЕЕ (= или ↓/↑)	55/4 (93.2%/6.8%)	5/2 (71.4%/28.6%)	0.058 $\chi^2=3.596$
---------------------------	-------------------	-------------------	-------------------------

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, PT-протромбинско време, АРТТ-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Н/А-није примењиво

4.2.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНИ ИСХЕМИЈСКИ НЕУРОЛОШКИ ДЕФИЦИТ

Униваријантна анализа је открила да скор на Визуелно-аналогној скали, вредност леукоцита пре ендоваскуларне процедуре, вредност леукоцита на дан ЕЕ, вредност леукоцита после процедуре, вредност тромбоцита после интервенције, вредност INR-а пре и после интервенције, као и повишен ниво тромбоцита пре и после ендоваскуларне емболизације и повишен ниво протромбинског времена после ЕЕ, значајно повећавају шансе за настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита после ендоваскуларне процедуре. Комплетан преглед је дат у Табели 25.

Табела 25. Униваријантна логистичка регресија

Фактори	Р вредност	Сирови ОР	95% CI
Старост у годинама	0.061	1.080	0.996-1.169
Старост, кат.	0.089	3.486	0.827-14.701
Пол	0.427	0.412	0.046-3.682
GCS, конт	0.919	0.988	0.783-1.247
HHS , конт	0.836	1.070	0.566-2.022
FS , конт	0.545	1.362	0.501-3.700
VAS, конт	0.004	1.605*	1.162-2.217
Хеморагија у IV комори	0.348	0.351	0.039-3.124
Едем мозга	0.652	1.486	0.265-8.323
	0.774	1.261	0.258-6.168

Механичка вентилација			
Интравентрикуларна хеморагија	0.114	5.800	0.657-51.189
Хидроцефалус	0.155	3.273	0.639-16.771
LE пре ЕЕ, конт	0.038	1.260*	1.013-1.568
LE на дан ЕЕ, конт	0.037	1.241*	1.013-1.520
LE после ЕЕ, конт	0.030	1.276*	1.023-1.591
PLT пре ЕЕ, конт	0.181	1.005	0.998-1.013
PLT на дан ЕЕ, конт	0.230	1.005	0.997-1.013
PLT после ЕЕ, конт	0.013	1.009*	1.002-1.016
INR пре ЕЕ, конт	0.043	1030.375*	1.261-841967.409
INR на дан ЕЕ, конт	0.125	172.664	0.240-124138.161
INR после ЕЕ, конт	0.022	5192.546*	3.379-7979101.506
Уреа пре ЕЕ, конт	0.741	0.943	0.667-1.334
Уреа на дан ЕЕ, конт	0.909	0.982	0.714-1.349
Уреа после ЕЕ, конт	0.549	1.083	0.834-1.408
PLT пре ЕЕ, кат	0.050	7.467*	1.001-55.698
PT на дан ЕЕ, кат	0.051	8.750	0.989-77.390
PLT после ЕЕ, кат	0.016	23.200*	1.778-302.644
Глукоза после ЕЕ, кат	0.051	8.750	0.989-77.390
PT после ЕЕ, кат	0.016	14.824*	1.658-132.543

LE-леукоцити, PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, кат-категоријска варијабла, конт-континуална варијабла

4.2.3. РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕН ИСХЕМИЈСКИ НЕУРОЛОШКИ ДЕФИЦИТ

Након прилагођавања, следећи фактори су повезани са одложеним исхемијским неуролошким дефицитом: старост пацијента и вредност леукоцита после ендоваскуларне интервенције (Табела 26). Снага везе је остала слична као и након униваријантне анализе а правац утицаја није измењен. Процена коефицијента детерминације према Cox & Snell и Nagelkerke су били 0.236 и 0.480, док је Hosmer Lemeshow тест показао да се процењен утицај DIND поклапа са очекиваним утицајем овог феномен ($\chi^2 = 2.338$, $p = 0.939$).

У оквиру мултиваријантне логистичке регресије, испитивање интеракција између варијабли није дало значајне резултате.

Табела 26. Мултиваријантна логистичка регресија

Фактори ризика	Р вредност	Прилагођени OR	95% CI
Старост у годинама	0.040*	1.147	1.007-1.306
Едем мозга	0.550	0.441	0.030-6.482
Хидроцефалус	0.440	2.644	0.225-31.139
Механичка вентилација	0.299	4.803	0.248-92.981
Глазгов кома скор оцена	0.317	1.322	0.765-2.286
Фишера скала, оцена	0.535	1.545	0.392-6.095
Хант и Хесе скала, оцена	0.727	1.253	0.353-4.552
PLT после ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.254	1.006	0.996-1.016
LE после ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.043*	1.597	1.015-2.513

*статистички значајно, LE-леукоцити, PLT-тромбоцити, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација

4.3. РЕЗУЛТАТИ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНА ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЈА

4.3.1. ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Табела 27. Социодемографске карактеристике пацијената

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Старост у годинама ^a	53.05±10.873 [17]	60.88±9.234 [6]	0.058
Старост, кат. (20-40/40-60/>60 years)	9/33/16 (15.5%/56.9%/27.6%)	0/4/4 (0%/50%/50%)	0.291 $\chi^2=2.467$
Пол (мушки/женски, %/%)	16/42 (27.6%/72.4%)	2/6 (25%/75%)	0.878 $\chi^2=0.024$
Пребивалиште пацијента (село/град)	24/34 (41.4%/58.6%)	2/6 (25%/75%)	0.374 $\chi^2=0.790$

a- Mean± SD, Median [IQR],

Табела 28. Карактеристике пацијената везано за навике и коморбидитете

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Алкохол (не/да)	42/16 (72.4%/27.6%)	8/0 (100%/0%)	0.088 $\chi^2=2.913$
Пушење (не/да)	31/27 (53.4%/46.6%)	5/3 (62.5%/37.5%)	0.630 $\chi^2=0.232$
Кафеин (не/да)	24/34 (41.4%/58.6%)	4/4 (50%/50%)	0.644 $\chi^2=0.214$
Шећерна болест (не/да)	55/3 (94.8%/5.2%)	8/0 (100%/0%)	0.510 $\chi^2=0.433$
Хипертензија (не/да)	31/27 (53.4%/46.6%)	2/6 (25%/75%)	0.131 $\chi^2=2.276$

Табела 29. Карактеристике пацијената везано за клиничку слику на пријему

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Главобоља (не/да)	7/51 (12.1%/87.9%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.972 $\chi^2=0.001$
Поремећај вида (не/да)	51/7 (87.9%/12.1%)	8/0 (100%/0%)	0.299 $\chi^2=1.080$
Мука (не/да)	30/28 (51.7%/48.3%)	5/3 (62.5%/37.5%)	0.567 $\chi^2=0.328$
Повраћање (не/да)	32/26 (55.2%/44.8%)	5/3 (62.5%/37.5%)	0.695 $\chi^2=0.153$
Измењена свест (не/да)	22/36 (37.9%/62.1%)	4/4 (50%/50%)	0.513 $\chi^2=0.429$
Губитак свести (не/да)	39/19 (67.2%/32.8%)	5/3 (62.5%/37.5%)	0.790 $\chi^2=0.071$
Кома (не/да)	53/5 (91.4%/8.6%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.720 $\chi^2=0.128$
Притисак (хипотензија/хипертензија)	13/45 (22.4%/77.6%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.520 $\chi^2=0.413$
Ригидитет врата (не/да)	21/37 (36.2%/63.8%)	2/6 (25%/75%)	0.533 $\chi^2=0.389$

Табела 30. Карактеристике пацијената везано за налаз на СТ-у

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Хеморагија у IV комори (не/да)	40/18 (69%/31%)	6/2 (75%/25%)	0.728 $\chi^2=0.121$
Едем мозга (не/да)	22/36 (37.9%/62.1%)	2/6 (25%/75%)	0.476 $\chi^2=0.508$
Интрацеребрални или интрацеребеларни хематом (не/да)	34/24 (58.6%/41.4%)	8/0 (100%/0%)	0.023 $\chi^2=5.202$
Интравентрикуларна хеморагија (не/да)	29/29 (50%/50%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.046 $\chi^2=3.988$
Хидроцефалус (не/да)	47/11 (81%/19%)	5/3 (62.5%/37.5%)	0.229 $\chi^2=1.445$

Табела 31. Карактеристике пацијената везано за испитиване скорове

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
GCS ($\leq 8/ >8$)	14/44 (24.1%/75.9%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.462 $\chi^2=0.542$
GCS ^a	11.12 \pm 3.383 [5]	11.13 \pm 3.271 [5]	0.850
HHS ^a	2.86 \pm 1.249 [2]	3.25 \pm 1.165 [2]	0.405
FS ^a	3.21 \pm 0.874 [2]	3.50 \pm 0.756 [1]	0.381
VAS ^a	2.14 \pm 2.868 [4]	6 \pm 2 [4]	0.001*

a- Mean \pm SD, Median [IQR], *статистички значајно

Табела 32. Карактеристике пацијената везано за анеуризму

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Величина анеуризме (<5mm/ 5-10mm/ 11-25mm/>25mm)	16/31/11/0 (27.6%/53.4%/19%/0%)	2/5/1/0 (25%/62.5%/12.5%/0%)	0.867 $\chi^2=0.284$
Локација анеуризме (АЦИ/АЦМ/АЦА/АЦП/АБ)	22/9/19/4/4 (37.9%/15.5%/32.8%/6.9%/6.9%)	3/1/4/0/0 (37.5%/12.5%/50%/0%/0%)	0.782 $\chi^2=1.746$
Дужина анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	7.412 \pm 4.262 [4.94]	7.382 \pm 3.272 [5.62]	0.724
Ширина анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	6.116 \pm 3.345 [4.13]	5.692 \pm 2.577 [3.65]	0.837
Врат анеуризме (Mean \pm SD, Median [IQR])	3.242 \pm 2.039 [1.31]	2.328 \pm 0.427 [0.81]	0.094

Табела 33. Карактеристике пацијената везано за инвазивне интервенције

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Евакуација ликвора лумбалном пункцијом (не/да)	46/12 (79.3%/20.7%)	6/2 (75%/25%)	0.780 $\chi^2=0.078$
Спољна дренажа са VPS (не/да)	50/8 (86.2%/13.8%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.920 $\chi^2=0.010$
Механичка вентилација	37/21 (63.8%/36.2%)	4/4 (50%/50%)	0.451 $\chi^2=0.568$

VPS – вентрикулоперитонеални шант

Табела 34. Карактеристике пацијената везано за испитиване временске периоде

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
Трајање флуороскопије код ЕЕ ^а	28.36±6.701 [12]	26.5±5.292 [8]	0.503
T1, у сатима ^а	39.681±114.531 [22]	50.312±115.825 [22.5]	0.686
T1, у сатима (<6h/ 6-12h/12-24h)	37/3/18 (63.8%/5.2%/31%)	4/1/3 (50%/12.5%/37.5%)	0.628 $\chi^2=0.931$
T2, у сатима (<2/2-4/4-6/6-12/>12h)	11/18/11/4/14 (19%/31%/19%/6.9%/24.1%)	2/2/1/1/2 (25%/25%/12.5%/12.5%/25%)	0.955 $\chi^2=0.670$
T3, у сатима ^а	33.888±91.227 [9.75]	48.5±116.437 [19.5]	0.929
Дужина хоспитализације ^а	27.965±17.727 [18.75]	42.125±23.442 [37.75]	0.082

*T1-време од настанка симптома до пријема у болницу, а- Mean± SD, Median [IQR], T2-време од настанка симптома до ендоваскуларне процедуре, T3-време од настанка симптома до медикаментозног лечења

Табела 35. Лабораторијски резултати пре интервенције

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
LE пре ЕЕ ^а	11.572±3.656 [5.22]	14.461±3.724 [6.17]	T=0.053
PLT пре ЕЕ ^а	241.26±89.496 [124]	283.13±131.77 [154]	0.351
INR пре ЕЕ ^а	1.087±0.093 [0.137]	1.228±0.244 [0.197]	0.023*
Уреа пре ЕЕ ^а	5.871±2.373 [3]	5.4±2.925 [5.4]	0.316
CRP пре ЕЕ (= или ↓/↑)	16/42 (27.6%/72.4%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.360 $\chi^2=0.837$
LE пре ЕЕ (= или ↓/↑)	17/41 (29.3%/70.7%)	0/8 (0%/100%)	0.076 $\chi^2=3.158$
LYM пре ЕЕ (= или ↓/↑)	53/5 (91.4%/8.6%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.720 $\chi^2=0.128$
PMN пре ЕЕ (= или ↓/↑)	48/10 (82.8%/17.2%)	8/0 (100%/0%)	0.202 $\chi^2=1.626$
RBC пре ЕЕ (= или ↓/↑)	56/2 (96.6%/3.4%)	8/0 (100%/0%)	0.594 $\chi^2=0.284$
HGB пре ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	N/A

НСТ пре ЕЕ (= или ↓/↑)	58/0 (100%/0%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.007 $\chi^2=7.362$
PLT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	55/3 (94.8%/5.2%)	6/2 (75%/25%)	0.047 $\chi^2=3.947$
Глукоза пре ЕЕ (= или ↓/↑)	26/32 (44.8%/55.2%)	2/6 (25%/75%)	0.287 $\chi^2=1.132$
Уреа пре ЕЕ (= или ↓/↑)	48/10 (82.8%/17.2%)	6/2 (75%/25%)	0.594 $\chi^2=0.284$
Калијум пре ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
Натријум пре ЕЕ (= или ↓/↑)	56/2 (96.6%/3.4%)	8/0 (100%/0%)	0.594 $\chi^2=0.284$
Протеини пре ЕЕ (= или ↓/↑)	52/6 (89.7%/10.3%)	8/0 (100%/0%)	0.340 $\chi^2=0.910$
РТ пре ЕЕ (= или ↓/↑)	28/30 (48.3%/51.7%)	2/6 (25%/75%)	0.215 $\chi^2=1.536$
INR пре ЕЕ (= или ↓/↑)	39/19 (67.2%/32.8%)	4/4 (50%/50%)	0.337 $\chi^2=0.920$
РТ% пре ЕЕ (= или ↓/↑)	53/5 (91.4%/8.6%)	8/0 (100%/0%)	0.388 $\chi^2=0.746$
АРТТ пре ЕЕ (= или ↓/↑)	55/3 (94.8%/5.2%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.415 $\chi^2=0.663$

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, НСТ-хематокрит, РТ-протромбинско време, АРТТ-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест

Табела 36. Лабораторијски резултати на дан интервенције

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
LE на дан ЕЕ ^a	12.063±3.793 [5.33]	15.12±3.075 [4.75]	0.019*
PLT на дан ЕЕ ^a	233.09±89.555 [99]	267.63±90.116 [171]	0.289
INR на дан ЕЕ ^a	1.099±0.102 [0.119]	1.168±0.923 [0.146]	0.040*
Уреа на дан ЕЕ ^a	5.762±2.532 [3.1]	5.513±2.765 [5.1]	0.555
CRP на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	24/34 (41.4%/58.6%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.114 $\chi^2=2.492$
LE на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	20/38 (34.5%/65.5%)	0/8 (0%/100%)	T=0.047 $\chi^2=3.958$
LYM на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	53/5 (91.4%/8.6%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.720

			$\chi^2=0.128$
PMN на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	52/6 (89.7%/10.3%)	8/0 (100%/0%)	0.340 $\chi^2=0.910$
RBC на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	56/2 (96.6%/3.4%)	8/0 (100%/0%)	0.594 $\chi^2=0.284$
HGB на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
HCT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
PLT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
Глукоза на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	23/35 (39.7%/60.3%)	2/6 (25%/75%)	0.423 $\chi^2=0.642$
Уреа на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	50/8 (86.2%/13.8%)	6/2 (75%/25%)	0.407 $\chi^2=0.687$
Калијум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
Натријум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	56/2 (96.6%/3.4%)	8/0 (100%/0%)	0.594 $\chi^2=0.284$
Протеини на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
РТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	35/23 (60.3%/39.7%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.011 $\chi^2=6.491$
INR на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	34/24 (58.6%/41.4%)	3/5 (37.5%/62.5%)	0.259 $\chi^2=1.273$
РТ% на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
АПТТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	56/2 (96.6%/3.4%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.249 $\chi^2=1.328$

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, РТ-протромбинско време, АПТТ-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест

Табела 37. Лабораторијски резултати после интервенције

Фактори	Без одложене церебралне исхемије (n=58)	Одложена церебрална исхемија (n=8)	Р вредност χ^2
LE после ЕЕ ^a	12.375±3.632 [5.23]	15.066±3.102 [4.72]	0.029*
PLT после ЕЕ ^a	222.93±88.804 [94]	312.63±131.417 [250]	0.051
INR после ЕЕ ^a	1.084±0.161 [0.104]	1.193±0.144 [0.223]	0.038*

Уреа после ЕЕ ^а	5.609±2.784 [3.1]	6.075±2.802 [5.6]	0.658
CRP после ЕЕ (= или ↓/↑)	26/32 (44.8%/55.2%)	2/6 (25%/75%)	0.287 $\chi^2=1.132$
LE после ЕЕ (= или ↓/↑)	22/36 (37.9%/62.1%)	1/7 (12.5%/87.5%)	T=0.157 $\chi^2=2.003$
LYM после ЕЕ (= или ↓/↑)	54/4 (93.1%/6.9%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.574 $\chi^2=0.315$
PMN после ЕЕ (= или ↓/↑)	53/5 (91.4%/8.6%)	7/1 (87.5%/12.5%)	0.720 $\chi^2=0.128$
RBC после ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
HGB после ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
НСТ после ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
PLT после ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	6/2 (75%/25%)	0.003 $\chi^2=8.778$
Глукоза после ЕЕ (= или ↓/↑)	35/23 (60.3%/39.7%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.011 $\chi^2=6.491$
Уреа после ЕЕ (= или ↓/↑)	49/9 (84.5%/15.5%)	6/2 (75%/25%)	0.500 $\chi^2=0.455$
Калијум после ЕЕ (= или ↓/↑)	57/1 (98.3%/1.7%)	8/0 (100%/0%)	0.708 $\chi^2=0.140$
Натријум после ЕЕ (= или ↓/↑)	53/5 (91.4%/8.6%)	8/0 (100%/0%)	0.388 $\chi^2=0.746$
Протеини после ЕЕ (= или ↓/↑)	52/6 (89.7%/10.3%)	8/0 (100%/0%)	0.340 $\chi^2=0.910$
PT после ЕЕ (= или ↓/↑)	42/16 (72.4%/27.6%)	1/7 (12.5%/87.5%)	0.001 $\chi^2=11.115$
INR после ЕЕ (= или ↓/↑)	41/17 (70.7%/29.3%)	3/5 (37.5%/62.5%)	0.062 $\chi^2=3.485$
PT% после ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
APTT после ЕЕ (= или ↓/↑)	54/4 (93.1%/6.9%)	6/2 (75%/25%)	0.095 $\chi^2=2.788$

LE-леукоцити, а- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, НСТ-хематокрит, PT-протромбинско време, APTT-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест, Н/А-није примењиво

4.3.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНА ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЈА

Универијантна анализа испитиваних предиктора је открила да скор на Визуелно-аналогној скали, присуство интравентрикуларне хеморагије, вредност леукоцита пре емболизације анеуризме, вредност тромбоцита после интервенције, вредност INR-а пре и после емболизације, као и ниво тромбоцита и глукозе после интервенције и ниво тромбопластинског времена на дан и после емболизације, појединачно значајно повећавају шансе за развој одложене церебралне исхемије после емболизације интракранијалне анеуризме. Резултати универијантне анализе су приказани у Табели 38.

Табела 38. Универијантна логистичка регресија

Фактори	Р вредност	Сирови OR	95% CI
Старост у годинама, конт	0.066	1.073	0.995-1.156
Старост, кат.	0.126	2.749	0.752-10.051
Пол	0.878	0.875	0.160-4.793
GCS , конт	0.997	1.000	0.801-1.250
HHS, конт	0.406	1.295	0.704-2.381
FS, конт	0.370	1.572	0.584-4.226
VAS, конт	0.004	1.512*	1.141-2.002
Церебрални вазоспазам	0.051	8.615	0.995-74.574
Хеморагија у IV комори	0.728	0.741	0.136-4.031
Едем мозга	0.481	1.833	0.340-9.895
Интрацеребрални или интрацеребеларни хематом	0.998	0.000	0.000-
Механичка вентилација	0.455	1.762	0.399-7.785
Интравентрикуларна хеморагија	0.077	7.000*	0.809-60.551
Хидроцефалус	0.241	2.564	0.531-12.381
Величина анеуризме, кат	0.878	0.917	0.302-2.781
Локација анеуризме, кат	0.711	0.887	0.469-1.676
Дужина анеуризме, конт	0.985	0.998	0.833-1.196

Ширина анеуризме, конт	0.728	0.957	0.747-1.226
Врат анеуризме, конт	0.205	0.353	0.070-1.769
LE пре ЕЕ, конт	0.050	1.225*	1.000-1.501
LE на дан ЕЕ, конт	0.053	1.204	0.998-1.453
LE после ЕЕ, конт	0.063	1.209	0.989-1.476
PLT пре ЕЕ, конт	0.249	1.004	0.997-1.012
PLT на дан ЕЕ, конт	0.310	1.004	0.996-1.012
PLT после ЕЕ, конт	0.024	1.008*	1.001-1.015
INR пре ЕЕ, конт	0.038	1249.653*	1.470-1062441.934
INR на дан ЕЕ, конт	0.092	242.419	0.407-144315.232
INR после ЕЕ, конт	0.028	2438.211*	2.345-2534700.801
Уреа пре ЕЕ, конт	0.605	0.915	0.653-1.282
Уреа на дан ЕЕ, конт	0.793	0.960	0.705-1.306
Уреа после ЕЕ, конт	0.654	1.060	0.823-1.365
PT на дан ЕЕ, кат	0.032	10.652*	1.228-92.397
PLT после ЕЕ, кат	0.023	19.000*	1.493-241.779
Глукоза после ЕЕ, кат	0.032	10.652*	1.228-92.397
PT после ЕЕ, кат	0.009	18.375*	2.092-161.412

LE-леукоцити, PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација
PT-протромбинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, конт-
континуална варијабла, кат- категоријска варијабла

4.3.3. РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИСХОД ОДЛОЖЕНА ЦЕРЕБРАЛНА ИСХЕМИЈА

Након прилагођавања, следећи фактори су повезани са развојем одложене церебралне исхемије: старост пацијента, интравентрикуларна хеморагија и вредност леукоцита пре ендоваскуларне интервенције. Снага везе је остала слична као и након униваријантне анализе а правац утицаја није измењен.

Процена коефицијента детерминације према Cox & Snell и Nagelkerke су били 0.242 и 0.463, док је Hosmer Lemeshow тест показао да се процењен утицај DCI поклапа са очекиваним утицајем овог феномен ($\chi^2 = 4.319$, $p = 0.742$).

У оквиру мултиваријантне логистичке регресије, испитивање интеракција између варијабли није дало значајне резултате.

Табела 39. Мултиваријантна логистичка регресија

Фактори	P вредност	Прилагођени OR	95% CI
Старост пацијента, у годинама	0.027*	1.123	1.013-1.245
Интравентрикуларна хеморагија	0.043*	14.779	1.086-201.182
Глазгов кома скор, оцена	0.063	1.467	0.980-2.196
Хант и Хесе скор, оцена	0.109	2.425	0.822-7.152
Локација анеуризме, кат	0.234	0.608	0.268-1.381
Леукоцити пре ЕЕ ($\times 10^9/L$)	0.034*	1.366	1.024-1.823

ЕЕ-ендоваскуларна емболизација, *статистички значајно, кат-категоријска варијабла

4.4.РЕЗУЛТАТИ ЗА ИСХОД ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ

4.4.1.ГЛАВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Табела 40. Социодемографске карактеристике пацијената

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
Старост у годинама (Mean± SD, Median [IQR])	52.43±9.964 [17]	60.38±12.725 [21]	0.054
Старост, кат. (20-40/40-60/>60 years)	8/31/14 (15.1%/58.5%/26.4%)	1/6/6 (7.7%/46.2%/46.2%)	0.360 $\chi^2=2.045$
Пол (мушки/женски, %/%)	13/40 (24.5%/75.5%)	5/8 (38.5%/61.5%)	0.312 $\chi^2=1.022$
Пребивалиште пацијента (село/град)	17/36 (32.1%/67.9%)	9/4 (69.2%/30.8%)	0.014 $\chi^2=6.036$

Табела 41. Карактеристике пацијената везано за навике и коморбидитете

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
Алкохол (не/да)	40/13 (75.5%/24.5%)	10/3 (76.9%/23.1%)	0.913 $\chi^2=0.012$
Пушење (не/да)	29/24 (54.7%/45.3%)	7/6 (53.8%/46.2%)	0.955 $\chi^2=0.003$
Кафеин	23/30 (43.4%/56.6%)	5/8 (38.5%/61.5%)	0.747 $\chi^2=0.104$
Шећерна болест, коморбидитет (не/да)	51/2 (96.2%/3.8%)	12/1(92.3%/7.7%)	0.543 $\chi^2=0.369$
Хипертензија, коморбидитет (не/да)	27/26 (50.9%/49.1%)	6/7 (46.2%/53.8%)	0.757 $\chi^2=0.096$

Табела 42. Карактеристике пацијената везано за клиничку слику на пријему

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	P вредност χ^2
Главобоља (не/да)	8/45 (15.1%/84.9%)	0/13 (0%/100%)	0.135 $\chi^2=2.233$
Поремећај вида	47/6 (88.7%/11.3%)	12/1 (92.3%/7.7%)	0.703 $\chi^2=0.145$
Мука (не/да)	28/25 (52.8%/47.2%)	7/6 (53.8%/46.2%)	0.948 $\chi^2=0.004$
Повраћање (не/да)	29/24 (54.7%/45.3%)	8/5 (61.5%/38.5%)	0.657 $\chi^2=0.197$
Измењена свест (не/да)	21/32 (39.6%/60.4%)	5/8 (38.5%/61.5%)	0.939 $\chi^2=0.006$
Губитак свести (не/да)	34/19 (64.2%/35.8%)	10/3 (76.9%/23.1%)	0.381 $\chi^2=0.766$
Кома (не/да)	49/4 (92.5%/7.5%)	11/2 (84.6%/15.4%)	0.378 $\chi^2=0.776$
Притисак (хипотензија/хипертензија)	11/42 (20.8%/79.2%)	3/10 (23.1%/76.9%)	0.854 $\chi^2=0.034$
Ригидитет врата (не/да)	20/33 (37.7%/62.3%)	3/10 (23.1%/76.9%)	0.320 $\chi^2=0.988$

Табела 43. Карактеристике пацијената везано за налаз на СТ-у

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	P вредност χ^2
Хеморагија у IV комори (не/да)	40/13 (75.5%/24.5%)	6/7 (46.2%/53.8%)	0.039 $\chi^2=4.249$
Едем мозга (не/да)	20/33 (37.7%/62.3%)	4/9 (30.8%/69.2%)	0.640 $\chi^2=0.219$
Интрацеребрални или интрацеребеларни хематом (не/да)	32/21 (60.4%/39.6%)	10/3 (76.9%/23.1%)	0.266 $\chi^2=1.235$
Интравентрикуларна хеморагија	30/23 (56.6%/43.4%)	0/13 (0%/100%)	0.000 $\chi^2=13.491$

(не/да)			
Хидроцефалус (не/да)	42/11 (79.2%/20.8%)	10/3 (76.9%/23.1%)	0.854 $\chi^2=0.034$

Табела 44. Карактеристике пацијената везано за испитиване скорове

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
GCS (≤ 8 / >8)	12/41 (22.6%/77.4%)	3/10 (23.1%/76.9%)	0.973 $\chi^2=0.001$
GCS ^a	11.38 \pm 3.065 [5]	10.08 \pm 4.291 [7]	0.457
HHS ^a	2.96 \pm 1.255 [2]	2.69 \pm 1.182 [2]	0.463
FS ^a	3.09 \pm 0.883 [2]	3.85 \pm 0.376 [0]	0.004*
VAS ^a	2.06 \pm 2.545 [4]	4.85 \pm 3.913 [8]	0.013*

a- Mean \pm SD, Median [IQR], *статистички значајно

Табела 45. Карактеристике пацијената везано за анеуризму

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
Величина анеуризме (<5 mm/ 5-10mm/ 11-25mm/ >25 mm)	16/30/7/0 (30.2%/56.6%/13.2%/0%)	2/6/5/0 (15.4%/46.2%/38.5%/0%)	0.095 $\chi^2=4.710$
Локација анеуризме (АЦИ/АЦМ/АЦА/АЦП/АБ)	22/7/19/2/3 (41.5%/13.2%/35.8%/3.8%/5.7%)	3/3/4/2/1 (23.1%/23.1%/30.8%/15.4%/7.7%)	0.396 $\chi^2=4.078$
Дужина анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	7.108 \pm 4.031 [4.67]	8.634 \pm 4.485 [6.57]	0.211
Ширина анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	5.816 \pm 2.996 [4.3]	7.079 \pm 4.103 [5.09]	0.314
Брат анеуризме (Mean \pm SD, Median[IQR])	2.871 \pm 1.004 [1.23]	4.761 \pm 4.424 [4.56]	0.589

Табела 46. Карактеристике пацијената везано за инвазивне интервенције

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
Механичка вентилација (не/да)	39/14 (73.6%/26.4%)	2/11 (15.4%/84.6%)	0.000 $\chi^2=15.028$
Евакуација ликвора лумбалном пункцијом (не/да)	44/9 (83%/17%)	8/5 (61.5%/38.5%)	0.090 $\chi^2=2.882$
Спољна дренажа са VPS (не/да)	47/6 (88.7%/11.3%)	10/3 (76.9%/23.1%)	0.268 $\chi^2=1.225$

VPS – вентрикулоперитонеални шант

Табела 47. Карактеристике пацијената везано за испитиване временске периоде

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
Трајање флуороскопије ^a	27.26±6.346 [10]	31.69±6.33 [11]	0.027*
T1, у сатима ^a	45.151±125.582 [22.75]	23.923±38.300 [37.5]	0.231
T1, у сатима (<6h/ 6-12h/12-24h)	34/1/18 (64.2%/1.9%/34%)	7/3/3 (53.8%/23.1%/23.1%)	0.016 $\chi^2=8.30$ 2
T2, у сатима (<2/2-4/4-6/6-12/>12h)	10/19/9/2/13 (18.9%/35.8%/17%/3.8%/24.5%)	3/1/3/3/3 (23.1%/7.7%/23.1%/23.1%/23.1%)	0.085 $\chi^2=8.18$ 2
T3, у сатима ^a	38.481±102.952 [13.5]	24.154±38.179 [37.5]	0.342
Дужина хоспитализаци је ^a	32.207±19.018 [25]	19.385±14.847 [13]	0.005*

*T1-време од настанка симптома до пријема у болницу, а- Mean± SD, Median [IQR], T2-време од настанка симптома до ендоваскуларне процедуре, T3-време од настанка симптома до медикаментозног лечења, *статистички значајно

Табела 48. Лабораторијски резултати пре интервенције

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	P вредност χ^2
LE пре EE ^a	12.041±3.902 [5.36]	11.438±3.192 [5.85]	T=0.994
PLT пре EE ^a	255.49±101.461 [142]	209±52.075 [64]	0.124
INR пре EE ^a	1.084±0.084 [0.132]	1.186±0.219 [0.232]	0.153
Уреа пре EE ^a	5.632±1.994 [2.9]	6.554±3.728 [5]	0.741
CRP пре EE (= или ↓/↑)	13/40 (24.5%/75.5%)	4/9 (30.8%/69.2%)	0.645 $\chi^2=0.213$
LE пре EE (= или ↓/↑)	13/40 (24.5%/75.5%)	4/9 (30.8%/69.2%)	0.645 $\chi^2=0.213$
LYM пре EE (= или ↓/↑)	47/6 (88.7%/11.3%)	13/0 (100%/0%)	0.203 $\chi^2=1.619$
PMN пре EE (= или ↓/↑)	47/6 (88.7%/11.3%)	9/4 (69.2%/30.8%)	0.080 $\chi^2=3.071$
RBC пре EE (= или ↓/↑)	51/2 (96.2%/3.8%)	13/0 (100%/0%)	0.477 $\chi^2=0.506$
HGB пре EE (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	N/A
HCT пре EE (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	13/0 (100%/0%)	0.618 $\chi^2=0.249$
PLT пре EE (= или ↓/↑)	48/5 (90.6%/9.4%)	13/0 (100%/0%)	0.249 $\chi^2=1.327$
Глукоза пре EE (= или ↓/↑)	24/29 (45.3%/54.7%)	4/9 (30.8%/69.2%)	0.343 $\chi^2=0.900$
Уреа пре EE (= или ↓/↑)	45/8 (84.9%/15.1%)	9/4 (69.2%/30.8%)	0.189 $\chi^2=1.724$
Калијум пре EE (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	N/A
Натријум пре EE (= или ↓/↑)	53/0 (100%/0%)	11/2 (84.6%/15.4%)	0.004 $\chi^2=8.409$
Протеини пре EE (= или ↓/↑)	47/6 (88.7%/11.3%)	13/0 (100%/0%)	0.203 $\chi^2=1.619$

PT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	26/27 (49.1%/50.9%)	4/9 (30.8%/69.2%)	0.235 $\chi^2=1.408$
INR пре ЕЕ (= или ↓/↑)	35/18 (66%/34%)	8/5 (61.5%/38.5%)	0.760 $\chi^2=0.093$
PT% пре ЕЕ (= или ↓/↑)	48/5 (90.6%/9.4%)	13/0 (100%/0%)	0.249 $\chi^2=1.327$
APTT пре ЕЕ (= или ↓/↑)	50/3 (94.3%/5.7%)	12/1 (92.3%/7.7%)	0.783 $\chi^2=0.076$

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, PT-протромбинско време, APTT-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, T-студент t тест

Табела 49. Лабораторијски резултати на дан интервенције

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	P вредност χ^2
LE на дан ЕЕ ^a	12.466±4.048 [5.71]	12.301±2.879 [4.86]	0.929
PLT на дан ЕЕ ^a	247.11±95.082 [116]	197.15±46.737 [44]	0.082
INR на дан ЕЕ ^a	1.095±0.078 [0.115]	1.158±0.163 [0.212]	0.313
Уреа на дан ЕЕ ^a	5.523±2.131 [2.8]	6.585±3.778 [5.5]	0.583
CRP на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	22/31 (41.5%/58.5%)	3/10 (23.1%/76.9%)	0.220 $\chi^2=1.507$
LE на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	17/36 (32.1%/67.9%)	3/10 (23.1%/76.9%)	T=0.527 $\chi^2=0.400$
LYM на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	47/6 (88.7%/11.3%)	13/0 (100%/0%)	0.203 $\chi^2=1.619$
PMN на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	49/4 (92.5%/7.5%)	11/2 (84.6%/15.4%)	0.378 $\chi^2=0.776$
RBC на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	51/2 (96.2%/3.8%)	13/0 (100%/0%)	0.477 $\chi^2=0.506$
HGB на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	13/0 (100%/0%)	0.618 $\chi^2=0.249$

НСТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	53/0 (100%/0%)	12/1 (92.3%/7.7%)	0.042 $\chi^2=4.140$
PLT на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	13/0 (100%/0%)	0.618 $\chi^2=0.249$
Глукоза на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	22/31 (41.5%/58.5%)	3/10 (23.1%/76.9%)	0.220 $\chi^2=1.507$
Уреа на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	47/6 (88.7%/11.3%)	9/4 (69.2%/30.8%)	0.080 $\chi^2=3.071$
Калијум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	Н/А
Натријум на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	53/0 (100%/0%)	11/2 (84.6%/15.4%)	0.004 $\chi^2=8.409$
Протеини на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	13/0 (100%/0%)	0.618 $\chi^2=0.249$
РТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	30/23 (56.6%/43.4%)	6/7 (46.2%/53.8%)	0.498 $\chi^2=0.460$
INR на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	31/22 (58.5%/41.5%)	6/7 (46.2%/53.8%)	0.422 $\chi^2=0.645$
РТ% на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	53/0 (100%/0%)	12/1 (92.3%/7.7%)	0.042 $\chi^2=4.140$
АПТТ на дан ЕЕ (= или ↓/↑)	51/2 (96.2%/3.8%)	12/1 (92.3%/7.7%)	0.543 $\chi^2=0.369$

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, НСТ-хематокрит, РТ-протромбинско време, АПТТ-активирано тромбопластинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Т-студент т тест

Табела 50. Лабораторијски резултати после интервенције

Фактори	Добар исход (n=53)	Смртни исход (n=13)	Р вредност χ^2
LE после ЕЕ ^a	12.773±3.902 [6.35]	12.409±2.532 [3.65]	0.929
PLT после ЕЕ ^a	245.62±104.585 [104]	185.62±41.422 [58]	0.044*

INR после ЕЕ ^а	1.087±0.173 [0.093]	1.138±0.102 [0.123]	0.116
Уреа после ЕЕ ^а	5.370±2.374 [2.9]	6.869±3.892 [5.7]	0.269
CRP после ЕЕ (= или ↓/↑)	26/27 (49.1%/50.9%)	2/11 (15.4%/84.6%)	0.028 χ ² =4.846
LE после ЕЕ (= или ↓/↑)	21/32 (39.6%/60.4%)	2/11 (15.4%/84.6%)	T=0.100 χ ² =2.701
LYM после ЕЕ (= или ↓/↑)	48/5 (90.6%/9.4%)	13/0 (100%/0%)	0.249 χ ² =1.327
PMN после ЕЕ (= или ↓/↑)	50/3 (94.3%/5.7%)	10/3 (76.9%/23.1%)	0.050 χ ² =3.832
RBC после ЕЕ (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	13/0 (100%/0%)	0.618 χ ² =0.249
HGB после ЕЕ (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	13/0 (100%/0%)	0.618 χ ² =0.249
HCT после ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	H/A
PLT после ЕЕ (= или ↓/↑)	50/3 (94.3%/5.7%)	13/0 (100%/0%)	0.380 χ ² =0.771
Глукоза после ЕЕ (= или ↓/↑)	36/17 (67.9%/32.1%)	0/13 (0%/100%)	0.000 χ ² =19.426
Уреа после ЕЕ (= или ↓/↑)	48/5 (90.6%/9.4%)	7/6 (53.8%/46.2%)	0.001 χ ² =10.135
Калијум после ЕЕ (= или ↓/↑)	53/0 (100%/0%)	12/1 (92.3%/7.7%)	0.042 χ ² =4.140
Натријум после ЕЕ (= или ↓/↑)	53/0 (100%/0%)	8/5 (61.5%/38.5%)	0.000 χ ² =22.055
Протеини после ЕЕ (= или ↓/↑)	47/6 (88.7%/11.3%)	13/0 (100%/0%)	0.203 χ ² =1.619
PT после ЕЕ (= или ↓/↑)	38/15 (71.7%/28.3%)	5/8 (38.5%/61.5%)	0.024 χ ² =5.079
INR после ЕЕ (= или ↓/↑)	38/15 (71.7%/28.3%)	6/7 (46.2%/53.8%)	0.080 χ ² =3.065
PT% после ЕЕ (= или ↓/↑)	33/0 (100%/0%)	33/0 (100%/0%)	H/A

APTT после ЕЕ (= или ↓/↑)	52/1 (98.1%/1.9%)	8/5 (61.5%/38.5%)	0.000 $\chi^2=16.898$
---------------------------	-------------------	-------------------	--------------------------

LE-леукоцити, a- Mean± SD, Median [IQR], PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација CRP- Ц реактивни протеин, LYM-лимфоцити, PMN-полиморфонуклеари, RBC-еритроцити, HGB-хемоглобин, HCT-хематокрит, PT-протромбинско време, APTT-активирано тромбoplastинско време, (= или ↓/↑) – нормално или снижено/повишено, *статистички значајно, Н/А-није примењиво, Т-студент т тест

4.4.2.РЕЗУЛТАТИ УНИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ

Униваријантна анализа испитиваних предиктора је открила да старост пацијената у годинама, пребивалиште пацијента, вредност Фишеровог скорa, вредност Визуелно-аналогне скале, присуство хеморагије у четвртој можданој комори, присуство механичке вентилације, трајање флуороскопије током интервентне процедуре, дужина хоспитализације, вредност пре интервенције, као и повишен ниво Ц-реактивног протеина, урее, протромбинског времена и активираног тромбoplastинског времена после ендоваскуларне емболизације, појединачно значајно повећавају шансе за наступање смртог исхода током хоспитализације након ендоваскуларне интервенције на руптурираној интракранијалној анеуризми. Резултати униваријантне анализе за предикторе код интрахоспиталног морталитета су приказани у Табели 51.

Табела 51. Униваријантна логистичка регресија

Фактори	Р вредност	Сирови OR	95% CI
Старост пацијента, конт	0.025	1.077*	1.009-1.149
Старост, кат	0.178	2.002	0.730-5.491
Пол	0.317	1.923	0.534-6.921
Пребивалиште пацијента	0.020	0.210*	0.057-0.779
GCS , конт	0.213	0.895	0.752-1.065
HHS, конт	0.479	0.833	0.503-1.380
FS , конт.	0.016	5.450*	1.364-21.769
VAS, конт	0.006	1.340*	1.089-1.650
Церебрални вазоспазам, кат	0.130	2.719	0.744-9.936
Одложен исхемијски неуролошки дефицит, кат	0.121	3.675	0.710-19.025
Одложена церебрална исхемија, кат	0.191	2.880	0.590-14.056
Хеморагија у IV комори, кат	0.046	3.590*	1.021-12.620

Едем мозга, кат	0.641	1.364	0.371-5.015
Интрацеребрални или интрацеребеларни хематом, кат	0.274	0.457	0.112-1.859
Механичка вентилација, кат	0.001	15.321*	3.015-77.862
Хидроцефалус, кат	0.854	1.145	0.268-4.888
Евакуација ликвора лумбалном пункцијом, кат	0.099	3.056	0.810-11.526
Величина анеуризме, кат	0.060	2.552	0.960-6.780
Локација анеуризме, кат	0.256	1.333	0.812-2.188
Дужина анеуризме, конт	0.238	1.086	0.947-1.246
Ширина анеуризме, конт	0.217	1.116	0.938-1.327
Врат анеуризме, конт	0.103	1.447	0.928-2.258
Трајање флуороскопије код ЕЕ, конт	0.034	1.114*	1.008-1.231
Дужина хоспитализације, конт	0.035	0.940*	0.888-0.996
LE пре ЕЕ, конт.	0.602	0.956	0.809-1.131
LE на дан ЕЕ, конт.	0.889	0.989	0.841-1.162
LE после ЕЕ, конт.	0.746	0.972	0.820-1.153
PLT пре ЕЕ, конт.	0.121	0.994	0.986-1.002
PLT на дан ЕЕ, конт.	0.081	0.992	0.983-1.001
PLT после ЕЕ, конт.	0.060	0.991	0.981-1.000
INR пре ЕЕ, конт.	0.039	468.871*	1.367-160817.788
INR на дан ЕЕ, конт.	0.061	266.675	0.771-92244.615
INR после ЕЕ, конт.	0.274	21.940	0.087-5548.262
Уреа пре ЕЕ, конт.	0.227	1.158	0.913-1.468
Уреа на дан ЕЕ, конт.	0.186	1.164	0.930-1.456
Уреа после ЕЕ, конт.	0.091	1.197	0.972-1.475
Уреа на дан ЕЕ, кат.	0.092	3.481	0.815-14.876
CRP после ЕЕ, кат.	0.041	5.296*	1.069-26.233
PMN после ЕЕ, кат.	0.070	5.000	0.879-28.440
Уреа после ЕЕ, кат.	0.004	8.229*	1.974-34.294
ПТ после ЕЕ, кат.	0.030	4.053*	1.142-14.392
INR после ЕЕ, кат.	0.088	2.956	0.852-10.249
АРТТ после ЕЕ, кат.	0.003	32.500*	3.350-315.337

LE-леукоцити, PLT-тромбоцити, INR- интернационални стандардизовани однос, ЕЕ-ендоваскуларна емболизација
CRP- Ц реактивни протеин, РТ-протромбинско време, АРТТ-активирано тромбoplastинско време, конт-
континуална варијабла, кат- категоријска варијабла, *статистички значајно

4.4.3 РЕЗУЛТАТИ МУЛТИВАРИЈАНТНЕ ЛОГИСТИЧКЕ РЕГРЕСИЈЕ ЗА ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ

Након прилагођавања, следећи фактори су повезани са интрахоспиталним морталитетом: DIND, присуство крви у четворој možданој комори, дужина хоспитализације и повишена вредност уреје после ендоваскуларне интервенције (Табела 52). Снага везе је остала слична као и након униваријантне анализе а правац утицаја није измењен.

Процена коефицијента детерминације према Cox & Snell и Nagelkerke су били 0.368 и 0.595, док је Hosmer Lemeshow тест показао да се процењен утицај интрахоспиталног морталитета поклапа са очекиваним утицајем овог феномена ($\chi^2 = 6.770$, $p = 0.453$).

У оквиру мултиваријантне логистичке регресије, испитивање интеракција између варијабли није дало значајне резултате.

Табела 52. Мултиваријантна логистичка регресија

Фактори	Р вредност	Прилагођени OR	95% CI
Старост пацијента, у годинама	0.152	1.076	0.973-1.189
Одложен исхемијски неуролошки дефицит	0.045*	16.278	1.065-248.748
Хеморагија у 4. Комори	0.028*	12.128	1.307-112.575
Величина анеуризме	0.476	1.709	0.392-7.460
Дужина хоспитализације	0.036*	0.916	0.844-0.994
Уреа после ЕЕ (mmol/l)	0.036*	12.657	1.187-134.913

*статистички значајно

V

ДИСКУСИЈА

Резултати ове тезе су показали је да су забележене вредности INR-а после ендоваскуларне процедуре, код пацијената који нису примали антикоагулантну терапију и забележени леукоцити после емболизације анеуризме, били снажно повезани са цереброваскуларним спазмом, повећавајући његове шансе за 4.4 и 8.4 пута са сваким бројем вредности INR-а, а хиљадама белих крвних зрнаца.

Такође, показано је да је старост пацијента предиктор за настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита, при чему повећава шансе за настанак овог ентитета код једног пацијента, 1.15 пута. Осим тога приказано је да постоји и веза са бројном вредности леукоцита након ендоваскуларне емболизације анеуризме и настанком DIND, при чему повећава шансе за његов настанак 1.6 пута.

Обрадом података је показано и снажна веза између настанка одложене церебралне исхемије и година пацијента, интравентрикуларне хеморагије и броја леукоцита пре ендоваскуларне емболизације. Тако крв у коморском систему мозга повећава шансу за настанак одложене церебралне исхемије 14.7 пута, док старост пацијента повећава његове шансе за 1.12 пута а бројна вредност леукоцита пре ендоваскуларне процедуре 1.4 пута.

Испитивањем смртног исхода код пацијената са субарахноидалним крварењем које је настало руптуром интракранијалне анеуризме која је третирана ендоваскуларном емболизацијом, показано је да су четири фактора у вези са оваквим исходом и то: одложени исхемијски неуролошки дефицит, хеморагија у 4.можданој комори, дужина хоспитализације, бредност урее након ендоваскуларне емболизације. Показано је да уколико се код једног пацијената развије DIND, шансе за наступање смртног исхода се повећавају 16.3 пута. Присуство крви у 4.можданој комори које је визуализовано на иницијалном СТ-у повећава шансу за летални исход 12 пута, док дужина хоспитализације делује протективно при чему повећање дужине трајања болничког лечења смањује шансе за смрт пацијента 0.9 пута. Повећање вредности урее изнад референтних вредности након ендоваскуларне процедуре, повећава шансу за смрт пацијента 12.6 пута.

Повишене вредности INR код пацијената који нису примали антикоагулантну терапију недавно су повезани са повећаним ризиком од руптура интрацеребралног анеуризма, мада није предложен могући механизам деловања (101). Сличан ефекат није примећен код пацијената на антикоагуланској терапији, што сугерише заштитну улогу оралних антикоагуланса независно од њиховог главног фармаколошког дејства (антагонизам витамина К) (102). Иако системска упала ствара хиперкоагулабилно стање активирањем коагулације, смањењем ендогених антикоагуланса у крви и инхибицијом фибринолизе (103), INR се обично повисује услед конзумирања одређених протеина укључених у каскаду коагулације (104). Повишени INR примећен у нашој студији може одражавати сличан утицај системске упале (CRP је повишен код скоро 72% нашег пацијента) на каскаду коагулације. Упала је већ била повезана са АСАН (повишен ниво интерлеукина), а показало се да је њен највећи интензитет локализован у можданом ткиву, док промене у крви нису тако изражене (105,106). Повећани ниво интерлеукина 6 такође је нађен код пацијената са АСАН који су развили CVS (107). Због тога су повишене вредности INR вероватно повезане са интензивном упалом можданог ткива после руптуре анеуризме која ће изазвати ослобађање мноштва атакоида. Барем неки ослобођени аутакоиди могу активирати рецепторе у ћелијама глатких мишића и стварати интензиван вазоспазам, попут цистеин леукотриена (108).

Повишен број леукоцита након ендоваскуларне интервенције такође је одраз упалног процеса у можданом ткиву, а њихова повезаност са церебралним вазоспазмом након САН није била изненађујућа. Недавно је схваћено да су многе васкуларне и неуронске промене након САН проузроковане упалом праћеном активацијом имуних

ћелија у паренхиму и крви мозга (108). Постоје многи аутокоиди, хормони и неуротрансмитери који могу изазвати вазоспазам, а неки од њих се ослобађају из тромбоцита, попут серотонина, док други могу потицати из других крвних ћелија уништених након SAH (109,110); повређени неурони такође реагују повећаним пуцањем, тако да локалне концентрације вазоактивних катехоламина, ендотелина или других супстанци могу да се повећају, изазивајући интензивно и дуготрајно вазоконстрикцију.

Иако су механичка вентилација, хидроцефалус и интравентрикуларно крварење били учесталији међу пацијентима из наше студије који су развили цереброваскуларни спазам, након прилагођавања за збуњујуће факторе њихов утицај на спазам није достигао статистички значај. Интравентрикуларно крварење претходно је повезано са упалом možданог ткива у неколико испитивања на животињама што је изазивало повећање регулације про-упалних цитокина, привлачења белих крвних зрнаца и активирања микроглије (111). Са друге стране, хидроцефалус би могао бити последица интравентрикуларног крварења и пратећих упала и едема. Међутим, интравентрикуларно крварење вероватно није био једини узрок неуроинфламације и ослобађања медијатора који су створили вазоконстрикцију код наших пацијената, што је заједно са релативно малим бројем пацијената у студији могло да објасни зашто није било међу значајним факторима ризика након прилагођавања и мултиваријантна анализа.

Иако употреба кофеина у нашој студији није била значајно повезана са CVS-ом, неки аутори су пронашли повезаност међу њима (112). Вероватно објашњење ЦВ-спазма изазваног кофеином је протромботичко стање са смањеном способношћу крвних жила да шире, јер кофеин из напитака или кафе богатих кофеином повећава агрегацију тромбоцита и мења ендотелну функцију смањујући способност ендотела да посредује васкуларну релаксацију. Међутим, потребна су додатна истраживања да би се потврдила ова хипотеза.

Величина анеуризме церебралне артерије раније је била повезана са стопом вазоспазма церебралне артерије након субарахноидног крварења (113), али ово је индиректан ефекат, јер је CVS чешћи када је обим субарахноидног крварења велики. Међутим, не постоје студије које би утврдиле повезаност између величине анеуризме и брзине CVS након ендоваскуларне емболизације. Наша студија такође није пронашла такво удруживање, али то би могло бити последица недовољне статистичке снаге, што подразумева неопходност за наставак истраживања овог питања.

Резултати ове тезе су показали да је 10.6% пацијената са анеуризматским субарахноидалним крварењем, након ендоваскуларног третмана интракранијалне анеуризме, развило одложено исхемијски неуролошки дефицит, док је 12.1% пацијената имало одложену церебралну исхемију која је дијагностификована имицингом. Прегледом до сада објављене литературе која се бави тематиком DIND и одложене церебралне исхемије, увидели смо да не постоји стандардизован приступ у дефинисању ова два исхода, при чему један број радова дефинише DCI као симптоматски вазоспазам, неуролошко погоршање које се огледа падом у вредности Глазгов кома скорa за 2 бода, комбинацијом неуролошког погоршања и ангиографског вазоспазма, комбинацијом неуролошког погоршања и одложене исхемије мозга, због чега смо јасно дефинисали ова два исхода и због чега смо при упоређивању наших резултата са доступном литературом, водили рачуна о овоме. (96,98,99,114-117)

Наше истраживање је указало да су године предиктиван фактор ризика и код одложеног исхемијског неуролошког дефицита и код DCI, а просечна старост пацијената који су имали одложену церебралну исхемију је 53.1 ± 9.74 година, док је просечна старост пацијената са одложеном церебралном исхемијом 60.88 ± 9.23 година.

Недавно објављена студија која је анализирала знатно већи број пацијената од нашег, 463 пацијента, и која је на идентичан начин дефинисала DIND као исход, презентовала је да је просечна старост пацијената са DIND износила 54.62 ± 11.65 година, што је врло приближно нашем резултату (114). Резултати овог истраживања су показали значајну везу између старости пацијента, Фишер скорa и локације руптуриране анеуризме са развојем DIND и формирањем предиктивног скорa су показали да највећи ризик (38%) за развој одложеног исхемијског неуролошког дефицита имају пацијенти старости од 40 до 58 година (114). Резултати наше униваријантне логистичке регресије нису показали значајност ни код вредности Фишер скорa ни код локације анеуризме, али је FS био укључен у модел мултиваријантне логистичке регресије. Студија која је на идентичан начин дефинисала исход одложене церебралне исхемија, као наша студија је показала да су године пацијента предиктиван фактор за развој DCI ($p=0.012$, aOR 1.02, CI 95% (1.00–1.03)) (42). Ово истраживање је рађено на много већем узорку пацијената (1057 пацијената) од нашег, што је важно нагласити јер потврђује резултате наше студије који се односе на старост пацијента као предиктиван фактор ризика за DCI ($p=0.027$, aOR 1.123, CI 95% (1.013-1.245)). Осим старости пацијената, претходно поменута студија је мултиваријантном логистичком регресијом, као значајне факторе ризика за развој одложене мождане исхемије, издвојила лош исход на Хант и Хесе скали (оцена 4-5), присуство интравентрикуларне хеморагије и акутни хидроцефалус (99).

Иако је хидроцефалус описан као значајан фактор ризика у досадашњим студијама (99), наши резултати нису показали његову значајност ни применом униваријантне логистичке регресије, ни за један од испитиваних исхода, као ни у мултиваријантној логистичкој регресији. То се не може рећи за интравентрикуларну хеморагију видљиву имицинг модалитетима, с обзиром да је наша статистичка анализа указала да је присуство крви у коморском систему мозга снажан предиктиван фактор за настанак одложене мождане исхемије. Досадашње студије су показале да је интравентрикуларна хеморагија снажан предиктивни фактор за развој лоших исхода пацијената са АСАН-ом, попут DIND и DCI и смртног исхода (21,99,118-120). Јасан патофизиолошки механизам није објављен а оваква веза је објашњавана количином крви у коморама, при чему је већа количина крви код интравентрикуларне хеморагије значајан предиктор за лош исход код пацијената са АСАН, а бржа резолуција крварења добра прогностички фактор (120). Ипак, једно истраживање је показало да количина крви присутна у коморском систему мозга није предиктиван фактор за развој ни DIND ни DCI (121). Наша студија није испитивала количину крви код интравентрикуларне хеморагије, већ искључиво њено присуство, виђено на иницијалном СТ-у. Наши резултати су показали снажнију везу између интравентрикуларног крварења и DCI ($p=0.043$, aOR 14.779) у односу на претходне студије са истим исходом ($p=0.017$, aOR 1.50) (99). Овај резултат је значајан због важности праћења не само неуролошке слике, већ и радиолошке, с обзиром да пацијенти са АСАН након третиране анеуризме, имају 14.8 пута већу шансу да развију одложену церебралну исхемију. Ово указује на важност контролних имицинг модалитета, пре свега СТ-а и MR-а.

Осим радиолошких и социодемографских фактора, наши резултати су показали и везу између биохемијских резултата и настанка DIND и одложене церебралне исхемије. Униваријантна логистичка регресија је показала појединачну везу између вредности леукоцита, тромбоцита, INR-а и глукозе и са DIND и са DCI. Даљом статистичком обрадом, као предиктор одложеног неуролошког дефицита показала се вредност леукоцита измерена после ендоваскуларне интервенције и вредност леукоцита измерена пре интервенције као предиктор за развој одложене мождане исхемије. То све

указује на инфламаторне промене које су тек у последњих пар година описане као патофизиолошки механизам код анеуризматског субарахноидалног крварења. Мали број студија је урађен на тему лабораторијских резултата као фактора ризика за DIND и DCI, и анеуризматско субарахноидално крварење уопште, а већина оваквих истраживања је новијег датума. До сада су описана два облика упалних механизма код SAH, рани и касни (96,120,122). Оба механизма доводе до апоптозе неурона, али је рани посредован TLR рецепторима и микроглијама а касни активацијом интерферона (122). Управо ово сазнање може бити важно за терапију и превенцију неповољних исхода код анеуризматског крварења, пре свега церебралног вазоспазма и одложене церебралне исхемије и одложеног исхемијског неуролошког дефицита. Осим тога, то може бити и разлог зашто досадашња терапија није имала учинковитији ефекат. Из тог разлога, сматрамо да су наши резултати везани са улогу леукоцита као фактора повезаних са развојем и CVS и DIND и DCI, јако важни, посебно зато што су испитивани у три различита временска периода. Вредност леукоцита измерена 24 до 48 сати пре интервенције је у нашем истраживању доказана као предиктивни фактор за развој одложене церебралне исхемије, што иде у прилог постојању раног инфламаторног одговора код анеуризматског субарахноидалног крварења. Осим тога, вредност леукоцита измерена 24 до 48 сати након интервенције је доказана као предиктивни фактор за развој DIND, што потврђује касни инфламаторни одговор као патофизиолошки механизам код ASAH.

У прилог нашим резултатима иду и резултати истраживања објављених у последњих пар година. Истраживање на великом узорку пацијената са ASAH је показало значајну везу ($p=0.008$, $OR=1.7$; 95% CI: 1.1-2.5) између односа неутрофили/лимфоцити као предиктивног фактора за развој DIND (122). Друга студија је објавила значај нивоа леукоцита као предиктора за развој DIND и DCI код ASAH и доказала да је повишена вредност леукоцита код ових пацијената снажан фактор ризика ($p<0.01$, $aOR 4.6$, 95% CI 1.9-11). Њихови резултати су показали да пацијенти са добрим клиничким стањем а повишеним вредностима леукоцита, имају сличан ризик за настанак ова два исхода као и пацијенти лошег клиничког стања, док они са добром клиничком сликом и без повишеног нивоа леукоцита, нису под ризиком (123). Овакви резултати су јако важни и у погледу трајања хоспиталног лечења пацијената са ASAH и економског ефекта који дужина хоспитализације има, па се може предложити и коришћење нивоа леукоцита као предиктивног фактора у комбинацији са клиничком сликом и дијагностиком, како би се смањила дужина хоспитализације код ових пацијената. Осим тога, бенефит који би имали пацијенти коришћењем нивоа леукоцита као маркера за предикцију церебралног вазоспазма, DIND и одложене церебралне исхемије, је немерљив.

Четврти испитивани исход у нашем истраживању, био је смртни исход настао током хоспиталног лечења пацијента са ASAH. Досада су у различитим истраживањима као фактори ризика за наступање смртног исхода код пацијената са субарахноидланим крварењем, описани: старост, велике анеуризме, церебралне исхемије као последица вазоспазма, вазоспазам, лоша клиничка слика на пријему, едем мозга, интравентрикуларно крварење (124-126). Интрасхоспитални морталитет пацијената са ASAH је у једној од студија био 18% (127), што је приближно нашем резултату. Друга студија са мањим бројем пацијената је показала већи интрахоспитални морталитет у износу од 23% (128). Било је и студија за знатном нижом стопом смртности (6%), али и са вишом стопом лошег клиничког исхода (30%) који је обухватао тежак облик инвалидитета, вегетативно стање пацијента и смрт (97).

Показано је и да су присуство možдане исхемије ($p=0.039$, симптоматског вазоспазма ($p=0.039$) и пнеумонија ($p=0.006$) повезани са лошим исходом код пацијената са АСАН након ендоваскуларног третмана (129).

Наши резултати добијени мултиваријантном логистичком регресијом су издвојили четири фактора као снажне предикторе за интрахоспитални морталитет: развој одложеног исхемијског неуролошког дефицита, хеморагија у 4.можданој комори, дужина хоспитализације и повишена вредност урее након ендоваскуларне процедуре.

Претходно је објашњена веза између интравентрикуларне хеморагије и DCI, али она у нашој студији није била значајан фактор ни у униваријантној ни у мултиваријантној логистичкој регресији, за разлику од хеморагије у четвртој можданој комори. Такође, масивна субарахноидална хеморагија и масивна интравентрикуларна хеморагија су јак прогностички фактор за наступање леталног исхода код АСАН (128). То се може објаснити чињеницом да је интравентрикуларно крварење повезано са настанком бројних компликација попут вентрикулитиса, грознице и хидроцефалуса што такође значајно утиче на повећање стопе морталитета (121). Ранијим истраживањима је показано да је присуство крви у 4.можданој комори лош прогностички исход код пацијената са САН (130), што иде у прилог нашем резултату који говори о снажној вези између овог дијагностичког знака јер повећава шансе за смртни исход 12 пута. Овај резултат је јако важан јер је иницијални СТ мозга неизоставан код свих пацијената са сумњом на САН и зато треба обратити посебну пажњу на присуство крви у 4.можданој комори у контексту лошег прогностичког фактора.

Испитивање лоших исхода и превасходно смртног исхода код пацијената са анеуризматским субарахноидалним крварењем је показало да са порастом година пацијента са АСАН расте и ризик од смртног исхода и других лоших исхода (131). Наши резултати су показали значајну везу између старости пацијента и смртног исхода само у оквиру униваријантне логистичке регресије, али не и у финалном моделу.

Улога церебралног вазоспазма и то и ангиографског и симптоматског, одложене исхемијског неуролошког дефицита и одложене церебралне исхемије у наступању смртног исхода је испитивана, али опречни резултати су публиковани. Приказано је да је одложени исхемијски неуролошки дефицит у 36% пацијената била узрок смрти, док је показана појединачна веза између лошег исхода и ангиографског вазоспазма, неуролошког погоршања и исхемије мозга ($p<0.0001$) (97). Испитивањем три ентитета у оквиру DCI доказано је да симптоматски вазоспазам без развоја исхемије, симптоматски CVS и исхемија, као и одложен исхемија без CVS, појединачно показују значајну везу са развојем смртног исхода ($p=0.095$, $p=0.004$, $p=0.000$), док у моделу мултиваријантне регресије губе своју значајност (127). Резултати ове тезе показују да је одложен исхемијски неуролошки дефицит снажан предиктор за интрахоспиталну смртност, али и да дужина хоспитализација делује протективно односно смањује ризик за наступање леталног исхода. С тим у вези, неопходно је посветити додатну пажњу потенцијалном неуролошком погоршању како би се на време дијагностиковао DIND и како би се медикаментозном терапијом спречило даље напредовање и развој одложене možдане исхемије који је познат фактор ризика за смртни исход код субарахноидалне хеморагије (124). Разлог томе опречних резултата може бити и стални напредак ендоваскуларних процедура које се користе за третман руптурираних анеуризми и које имају велики бенефит за пацијенте (124, 127).

Веома мали број истраживања се до сада бавио испитивањем лабораторијских резултата као фактора ризика за наступање смртог исхода код АСАН. Резултати лабораторијске дијагностике су у нашем истраживању показали значајност у погледу повишеног нивоа урее након ендоваскуларне емболизације руптуриране анеуризме као снажног предиктора за смртни исход код ових пацијената. Важно је праћење функције бубрега и нивоа креатинина и урее код АСАН пацијената, с обзиром да пацијенти са ризиком за развој бубрежне инсуфицијенције имају два пута већу шансу за смртни исход (132). Такође, нетретирана ренална дисфункција је најснажнији предиктор за интрахоспитални морталитет код АСАН ($p < 0.001$), док је акутна повреда бубрега потврђени фактор ризика ($p = 0.028$) (133). Не постоје јасни патофизиолошки механизми који би објаснили оштећење бубрега код АСАН, али се сумња на утицај хемодинамске нестабилности која се развија након руптуре анеуризме као и на потенцијалне нозокомијалне инфекције или наступање шока (133).

VI

ЗАКЉУЧАК

Из добијених резултата можемо закључити следеће:

- 1) SAH настао услед руптуре церебралне анеуризме ствара ендокранијално инфламаторно стање, чији је интензитет вероватно директно повезан са стварањем вазоспазма, одложеног неуролошког дефицита и одложене исхемије.
- 2) Повишене вредности леукоцита после ендоваскуларне интервенције показују снажан утицај на настанак церебралног вазоспазма, као и на настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита и одложене церебралне исхемије, појединачно.
- 3) Постоји снажна повезаност између настанка одложеног исхемијског неуролошког дефицита, који подразумева и присуство ангиографског церебралног вазоспазма, са појавом интрахоспиталног морталитета.
- 4) Повишени INR примећен у нашој студији и његов утицај на церебрални вазоспазам, може одражавати сличан утицај системске упале на каскаду коагулације, а може имати и терапеутски ефекат у будућности.
- 5) Интравентрикуларна хеморагија на иницијалном СТ прегледу главе је снажан предиктор за настанак одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета, код пацијената са ASAH.
- 6) Важно је праћење функције бубрега и нивоа урее код ASAH пацијената с обзиром да се показало да су повишене вредности урее након ендоваскуларне емболизације анеуризме, значајан фактор ризика за интрахоспитални морталитет.
- 7) Ово истраживање пружа велики допринос у испитивању неколико клиничких ентитета и фактора ризика за њихов настанак, при чему приказује значајне резултате који се могу користити као предиктори за настанак церебралног вазоспазма, одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета.

7.Скраћенице

SAH	субарахноидална хеморагија (енг. <i>subarachnoid hemorrhage</i>)
CT	компјутеризована томографија (енг. <i>computerized tomography</i>)
ASAH	анеуризматско субарахноидално крварење (енг. <i>aneurysmal subarachnoid heorrhage</i>)
MR	магнетна резонанца (енг. <i>magnetic resonance</i>)
DSA	дигитална субтракциона ангиографија (енг. <i>digital subtraction angiography</i>)
HHS	Хант и Хесе скала (енг. <i>Hunt and Hesse scale</i>)
GCS	Глазгов кома скала (енг. <i>Glasgow Coma Scale</i>)
FS	Фишера скала (енг. <i>Fisher Scale</i>)
VAS	Визуелно-аналогна скала (енг. <i>Visual-analogue scale</i>)
EE	ендоваскуларна емболизација (енг. <i>endovascular embolization</i>)
CVS	церебрални вазоспазам (енг. <i>cerebral vasospasm</i>)
DIND	одложен исхемијски неуролошки дефицит (енг. <i>delayed ischemic neurological deficit</i>)
DCI	одложена церебрална исхемија (енг. <i>delayed cerebral ischemia</i>)
VPS	вентрикулоперитонеални шант (енг. <i>ventriculoperitoneal shunt</i>)
T1	време од настанка симптома до пријема на лечење
T2	време од настанка симптома до третмана анеуризме
T3	време од настанка симптома до апликације лекова
LE	леукоцити (енг. <i>leukocytes</i>)
PLT	тромбоцити (енг. <i>platelets</i>)
INR	интернационални стандардизовани однос (енг. <i>international standardized ration</i>)
CRP	Ц-реактивни протеин (енг. <i>C-reactive protein</i>)
LYM	лимфоцити (енг. <i>lymphocytes</i>)
PMN	полиморфонуклеарне ћелије (енгл. <i>polymorphonuclear leukocytes</i>)
RBC	еритроцити (енг. <i>red blood cells</i>)

HGB	хемоглобин (енг. <i>haemoglobin</i>)
HCT	хематокрит (енг. <i>haematocrit</i>)
PT	протромбинско време (енг. <i>prothrombin time</i>)
APTT	активирано парцијално тромбопластинско време (енг. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
SD	стандардна девијација (енг. <i>standard deviation</i>)
IQR	интерквartilни ранг (енг. <i>interquartile range</i>)
OR	однос шанси (енг. <i>odds ratio</i>)
CI	интервал поверења (енг. <i>confidence interval</i>)

VIII
ЛИТЕРАТУРА

Литература:

1. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2018; 24(6):1623-1657.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369(9558): 306–18.
3. Fukuda T, Hasue M, Ito H. Does traumatic subarachnoid hemorrhage caused by diffuse brain injury cause delayed ischemic brain damage? Comparison with subarachnoid hemorrhage caused by ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 43(5): 1040–9.
4. Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 387–96.
5. Mayele MOF, Bertrand X. L'hémorragie méningée sur rupture d'anévrisme Prise en charge dans un service d'Urgences [Subarachnoid hemorrhage resulting from a ruptured aneurysm : management in an emergency department]. *Rev Med Liege* 2018; 73(5-6): 344-350.
6. Passier PE, Visser-Meily JM, Rinkel GJ, Lindeman E, Post MW: Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 324–9.
7. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, et al. Hemodynamic Stress, Inflammation, and Intracranial Aneurysm Development and Rupture: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2018; 115: 234-244.
8. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am* 2017; 35(4): 803-824.
9. Fine B, Singh N, Aviv R, et al. Decisions: does a patient with a thunderclap headache need a lumbar puncture? *CMAJ* 2012; 184(5): 555–6.
10. Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid Hemorrhage and Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23(6): 44. doi:10.1007/s11916-019-0785-x
11. Raya AK, Diringer MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin* 2014; 30(4): 719-733.
12. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, Karis JP, Wallace RC. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2019; 1-6. doi:10.3171/2018.8.JNS181846
13. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(13): 226-236.
14. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life* 2013; 6(2): 120-125.
15. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016; 20(1): 277. doi:10.1186/s13054-016-1447-6
16. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, et al. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2015; 122(2): 414–8.
17. Watson E, Ding D, Khattar NK, Everhart DE, James RF. Neurocognitive outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Identifying inflammatory biomarkers. *J Neurol Sci* 2018; 394: 84-93.
18. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2017; 48(10): e280-e283.
19. Lozano CS, Lozano AM, Spears J. The Changing Landscape of Treatment for Intracranial Aneurysm. *Can J Neurol Sci* 2019; 46(2): 159-165.

20. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355: 928–939.
21. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke* 2013; 44(12): 3613-3622.
22. Diaz O, Rangel-Castilla L. Endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Handb Clin Neurol* 2016; 136: 1303-1309.
23. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, et al. Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg* 2019; 130: 277-284.
24. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014; 13(4): 393-404.
25. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol* 2006; 65: 18–25.
26. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31(5):1054–61.
27. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017; 389(10069): 655-666.
28. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK: Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 328–37.
29. Cebra JR, Mut F, Weir J, Putman CM: Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 264–70.
30. Suarez JJ. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015; 21(5 Neurocritical Care): 1263-1287. doi:10.1212/CON.0000000000000217
31. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1365–72.
32. Schneider UC, Xu R, Vajkoczy P. Inflammatory Events Following Subarachnoid Hemorrhage (SAH). *Curr Neuropharmacol* 2018; 16(9): 1385-1395.
33. Ansar S, Vikman P, Nielsen M, Edvinsson L. Cerebrovascular ETB, 5 HT1B, and AT1 receptor upregulation correlates with reduction in regional CBF after subarachnoid hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(6): H3750 8.
34. Abraham MK, Chang WW. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 2016; 34(4): 901-916.
35. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, et al. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 200 8.
36. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(2): 93-112.
37. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29(1): 251–6.
38. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773–2780.

39. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J: Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke* 2002; 33: 1321–1326.
40. Shiue I, Arima H, Anderson CS; ACROSS Group. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke* 2010; 41(6): 1304Y1306. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575282.
41. Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, et al. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2013; 44(12):3607Y3612. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001575.
42. Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. *J Emerg Med* 2008; 34(3):237Y251. doi:10.1016/j.jemermed.2007.10.003.
43. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996; 39: 433.
44. Quigley MR, Chew BG, Swartz CE, et al. The clinical significance of isolated traumatic subarachnoid hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 581.
45. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005; 36(5): 1011-1015.
46. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1173–75.
47. Kurki MI, Gaál EI, Kettunen J, et al. High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004134.
48. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 589–98.
49. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 59–66.
50. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366: 247–82.
51. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103–10.
52. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, et al. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1994; 344(8922): 590–3.
53. Suwatcharakoon S, Meyers E, Falo C, et al. Loss of consciousness at onset of subarachnoid hemorrhage as an important marker of early brain injury. *JAMA Neurol* 2015; 73(1): 28–35.
54. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55(9): 1315–20.
55. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342(1): 29–36.
56. Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. *J Emerg Med* 2008; 34(3): 237–51.
57. Martin SC, Teo MK, Young AM, et al.: Defending a traditional practice in the modern era: the use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2015; 29: 799–803.

58. Verma RK, Kottke R, Andereggen L, et al.: Detecting subarachnoid hemorrhage: Comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1539–45.
59. Rabinstein AA, Lanzino G. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Unanswered Questions. *Neurosurg Clin N Am* 2018; 29(2): 255-262.
60. Mahaney KB, Todd MM, Torner JC, INHAST Investigators I: Variation of patient characteristics, management, and outcome with timing of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2011; 114: 1045–53.
61. Rose MJ: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 500–7.
62. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991; 75: 1–7.
63. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al.: The barrow ruptured aneurysm trial: 6-year results. *J Neurosurg* 2015; 123: 609–17.
64. Ihn YK, Shin SH, Baik SK, Choi IS. Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention. *Interv Neuroradiol* 2018; 24(3): 237-245.
65. D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015; 27(3): 222-240.
66. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 257-266.
67. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267- 74.
68. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809-17.
69. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 2013; 119: 146-57.
70. Li K, Barras CD, Chandra RV, et al. A Review of the Management of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2019; 126: 513-527.
71. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2018; 41(4): 917-930.
72. Dority JS, Oldham JS. Subarachnoid Hemorrhage: An Update. *Anesthesiol Clin* 2016; 34(3): 577-600.
73. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2012; 43: 1711–37.
74. Dinger MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011; 15(2): 211–40.
75. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal sub- arachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 2013; 79(2): 307–12.

76. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002; 33(5): 1225–32.
77. Mocco J, Prickett CS, Komotar RJ, et al. Potential mechanisms and clinical significance of global cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2007; 22(5): E7.
78. Muñoz-Guillén NM, León-López R, Túnez-Fiñana I, Cano-Sánchez A. From vasospasm to early brain injury: new frontiers in subarachnoid haemorrhage research. *Neurologia* 2013; 28(5): 309-16.
79. Dabus G, Nogueira RG. Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol* 2013; 2(1): 30-51.
80. Lin BF, Kuo CY, Wu ZF. Review of aneurysmal subarachnoid hemorrhage--focus on treatment, anesthesia, cerebral vasospasm prophylaxis, and therapy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52(2):77-84.
81. Athar MK, Levine JM. Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurotherapeutics* 2012; 9(1): 37-43.
82. Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, Asano K, Ohkuma H. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 253746.
83. Miller BA, Turan N, Chau M, Pradilla G. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 384342.
84. Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, Folic M, Folic N, Jankovic S. Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22(1): 101-9.
85. Liu Y, Qiu H, Su J, Jiang W. Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms. *Chinese Neurosurgical Journal* 2016; 2:4. doi:10.1186/s41016-016-0023-x
86. Leclerc JL, Blackburn S, Neal D, Mendez NV, Wharton JA, Waters MF et al. Haptoglobin phenotype predicts the development of focal and global cerebral vasospasm and may influence outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(4): 1155-60.
87. Wilson TJ, Stetler WR Jr, Davis MC, Giles DA, Khan A, Chaudhary N, et al. Intraventricular hemorrhage is associated with early hydrocephalus, symptomatic vasospasm, and poor outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2015; 76(2): 126-32.
88. Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54(6): 465-73.
89. Scherer M, Jung JO, Cordes J, Wessels L, Younsi A, Schönenberger S, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Volume with Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Volumetric Analysis. *Neurocrit Care* 2020; 33(1): 152-164. doi:10.1007/s12028-019-00878-2
90. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(1): 15-32.
91. Kamezaki T, Yanaka K, Nagase S, Fujita K, Kato N, Nose T. Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97: 1302-5.

92. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 497. doi:10.3390/ijms17040497
93. Iuliano BA, Pluta RM, Jung C, Oldfield EH. Endothelial dysfunction in a primate model of cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 2004; 100: 287-94.
94. Rao GS, Muthuchellappan R. Cerebral vasospasm: current understanding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29(5): 544-551.
95. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 2004; 35: 2506-11.
96. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41(10): 2391-5.
97. Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* 2011; 42(4): 924-929.
98. Fang YJ, Mei SH, Lu JN, et al. New risk score of the early period after spontaneous subarachnoid hemorrhage: For the prediction of delayed cerebral ischemia. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25(10): 1173-1181.
99. Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, et al. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology* 2019; 93(5): e458-e466. doi:10.1212/WNL.0000000000007862
100. De Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, et al. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke* 2013; 44(1): 43-54.
101. Can A, Castro VM, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V, et al. Elevated International Normalized Ratio Is Associated With Ruptured Aneurysms. *Stroke* 2018; 49(9): 2046-2052.
102. Tarlov N, Norbash AM, Nguyen TN. The safety of anticoagulation in patients with intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(5): 405-9.
103. Cheng T, Mathews K, Abrams-Ogg A, Wood D. The link between inflammation and coagulation: influence on the interpretation of diagnostic laboratory tests. *Compend Contin Educ Vet* 2011; 33(2): E4.
104. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. *Crit Care Med* 2018; 46(5): 736-742.
105. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Orsi NM, Teraifi A, Cummings M, Ekbote UV, et al. Compartmentalisation of the inflammatory response following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cytokine*. 2019; 123: 154778. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154778
106. Chaudhry SR, Stoffel-Wagner B, Kinfe TM, Güresir E, Vatter H, Dietrich D, et al. Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): 2580.
107. Haeggström JZ, Wetterholm A. Enzymes and receptors in the leukotriene cascade. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59(5): 742-53.
108. Coulibaly AP, Provencio JJ. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: an Overview of Inflammation-Induced Cellular Changes. *Neurotherapeutics* 2020; 17(2): 436-445.

109. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol* 2018; 9: 292. doi: 10.3389/fneur.2018.00292
110. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, Turner RC, McConnell E, Vates GE, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 497.
111. Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G, Keep RF. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21(12):1111-1122.
112. Grant RA, Cord BJ, Kuzomunhu L, Sheth K, Gilmore E, Matouk CC. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and severe, catheter-induced vasospasm associated with excessive consumption of a caffeinated energy drink. *Interv Neuroradiol* 2016; 22(6): 674-678.
113. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg* 2016; 85: 56-76.
114. Lee H, Perry JJ, English SW, et al. Clinical prediction of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2018; 1-8. doi:10.3171/2018.1.JNS172715
115. Wagner M, Steinbeis P, Güresir E, et al. Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol* 2013; 23(2): 87-95.
116. Bami J, Chousterman B, Boulouis G, et al. Delayed Cerebral Infarction is Systematically Associated with a Cerebral Vasospasm of Large Intracranial Arteries. *Neurosurgery* 2020; 86(2): E175-E183. doi:10.1093/neuros/nyz340
117. Shakur SF, Farhat HI. Cerebral Vasospasm with Ischemia following a Spontaneous Spinal Subarachnoid Hemorrhage. *Case Rep Med* 2013; 2013: 934143. doi:10.1155/2013/934143
118. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, et al. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. *J Neurosurg* 2007; 107(2): 261-265.
119. Macdonald RL, Rosengart A, Huo D, Karrison T. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 99(4): 644-652.
120. Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, Lindsay KW, Hasan D, van Gijn J. Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture. *Stroke* 1993; 24(6): 809-814.
121. Kramer AH, Mikolaenko I, Deis N, et al. Intraventricular hemorrhage volume predicts poor outcomes but not delayed ischemic neurological deficits among patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2010; 67(4): 1044-1053.
122. Al-Mufti F, Amuluru K, Damodara N, et al. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg* 2019; 11(11): 1135-1140.
123. Al-Mufti F, Misiulek KA, Roh D, et al. White Blood Cell Count Improves Prediction of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 2019; 84(2): 397-403.
124. Komotar RJ, Schmidt JM, Starke RM, Claassen J, Wartenberg KE, Lee K, et al. Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009; 64: 397-410.

125. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002; 33: 1225–32.
126. Helbok R, Ko SB, Schmidt JM, Kurtz P, Fernandez L, Choi HA, et al. Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 1534–9.
127. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why?. *Crit Care* 2015; 19(1): 309. doi:10.1186/s13054-015-1036-0
128. Schütz H, Krack P, Buchinger B, et al. Outcome of patients with aneurysmal and presumed aneurysmal bleeding. A hospital study based on 100 consecutive cases in a neurological clinic. *Neurosurg Rev* 1993; 16(1): 15-25.
129. Zhao B, Yang H, Zheng K, et al. Preoperative and postoperative predictors of long-term outcome after endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2017; 126(6): 1764-1771.
130. Longatti PL, Martinuzzi A, Fiorindi A, Maistrello L, Carteri A. Neuroendoscopic Management of Intraventricular Hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: e35–e38. doi:10.1161/01.STR.0000113736.73632.F6
131. Goldberg J, Schoeni D, Mordasini P, et al. Survival and Outcome After Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Elderly Patients. *Stroke* 2018; 49(12): 2883-2889.
132. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. *Stroke* 2009;40(7): 2375-2381.
133. Eagles ME, Powell MF, Ayling OGS, Tso MK, Macdonald RL. Acute kidney injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its effect on patient outcome: an exploratory analysis. *J Neurosurg* 2019; 1-8. doi:10.3171/2019.4.JNS19103

Биографија аутора

Кандидат др Валентина Опанчина, рођена је 03.12.1989. у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Прву крагујевачку гимназију као ђак генерације и носилац Вукове дипломе. Трећу годину средње школе завршила је у Rochester High School у држави Вашингтон, САД, као учесник програма размене ASMYLE и стипендиста Стејт Департмента, а тамо је освојила награду Беле Куће и председника САД за грађански активизам.

Др Валентина је студије медицине уписала на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на којем је дипломирала прва у генерацији са највишом просечном оценом, 9.81. Носилац је Награде Српског лекарског друштва за најбољег дипломца доктора медицине у Републици Србији, као и бројних награда на националном и интернационалном нивоу: Награда за најбољег студента Универзитета, Награда Фонда „Проф.др Илија Росић“ за најбољег студента Факултета, Награда Фонда „Михаило Пупин“, стипендија Европског друштва радиолога за усвршавање из неурорадиологије, награда Европског друштва радиолога и усмена презентација рада на ECR, Сакура награда Амбасаде Јапана за научно-истраживачки рад, стипендије Владе СР Немачке.

По завршетку основних студија медицине, уписала је докторске и специјалистичке студије и Правни факултет. Усмени докторски испит положила је 2016.године. Специјалистичке студије из радиологије завршила је 2020.године и стекла звање специјалисте радиологије. Тренутно је апсолвент на студијама права.

Запослена је у Клиничком центру Крагујевац Одлуком Владе Републике Србије о запошљавању најбољих дипломаца доктора медицине у Србији. Запослена је и у настави на Катедри за радиологију Факултета медицинских наука. Учесник је Пројекта Министарства науке и активно се бави научно-истраживачким радом. Говори енглески, немачки и шпански језик а познаје руски и турски језик.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Валентина Опанчина, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршила повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 2020. године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Валентина Опанчина,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) **Ауторство - без прерада**
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 2020. године,

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>