



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**SISTEMSKI PREDIKTIVNI FAKTORI ISHODA  
LEČENJA KOD POVREĐENIH SA TEŠKIM  
TRAUMATSKIM MOŽDANIM OŠTEĆENJEM**

Doktorska disertacija

Mentori:  
Prof. dr Petar Vuleković  
Prof. dr Branko Milaković

Kandidat:  
Dr Aleksandra Lazukić

Novi Sad, 2018. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Dr Aleksandra Lazukić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Petar Vuleković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu Prof. dr Branko Milaković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Naslov rada: NR	Sistemske prediktivni faktori ishoda lečenja kod povređenih sa teškim traumatskim moždanim oštećenjem
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina

Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 7 / stranica 123 / tabela 69 / shema 4 / grafikona 14 / referenci 179
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	traumatske moždane povrede; ishod terapije; jedinice intenzivne nege; Glazgov skala ishoda; tok bolesti; arterijski krvni pritisak; telesna temperatura; glikemija; prognoza
UDK	616.831-001-08-037
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Traumatsko moždano oštećenje (TMO) predstavlja globalni zdravstveni problem koji pogađa oko 10 miliona ljudi godišnje širom sveta. Teška traumatska moždana oštećenja (TTMO) čine 10% svih TMO i imaju visoku stopu mortaliteta i neizvestan oporavak. Ranije prepoznavanje sistemskih faktora koji utiču na ishod lečenja može da ima značajan uticaj na pravovremeno započinjanje terapijskih mera i smanjivanje morbiditeta i mortaliteta.</p> <p>Cilj istraživanja: Identifikovati sistemske faktore koji imaju značajan uticaj na ishod lečenja povređenih sa TTMO u Jedinici intenzivnog lečenja (JIL) tokom prvog dana hospitalizacije.</p> <p>Metodologija: Ispitivanje je sprovedeno kao retrospektivno-prospektivna studija koja je obuhvatila 115 povređenih ispitanika sa TTMO koji su hospitalizovani u JIL Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine (UC KCV) u periodu od 1.01.2014.-1.10.2017. Iz medicinske dokumentacije, za svakog ispitanika uključenog u istraživanje su uzeti u razmatranje i analizu sledeći parametri u toku prvih 24 časa od momenta</p>

prijema u JIL: demografske i opšte karakteristike ispitanika od značaja za istraživanje i sistemski prediktivni faktori (sistolni i srednji arterijski pritisak-SAP/MAP, glikemija-ŠUK, telesna temperatura-TT, pH, parcijalni pritisak kiseonika-PaO<sub>2</sub> i parcijalni pritisak ugljen dioksida- PaCO<sub>2</sub>) registrovani u pet vremenskih tačaka (0h, 6h, 12h,18h, 24h). Svi gore navedeni podaci su posmatrani i analizirani kao prediktorski faktori tj. nezavisne varijable u odnosu na zavisnu varijablu „ishod lečenja“ definisanu kao Glazgovska skala ishoda (Glasgow outcome scale-GOS) nakon otpusta povređenih iz JIL na Kliniku za neurohirurgiju KCV i GOS nakon otpusta iz Klinike za neurohirurgiju KCV i „tok lečenja“ definisan kroz dužinu boravka povređenih u JIL UC KCV, dužinu boravka na Klinici za neurohirurgiju KCV, odnosno ukupno trajanje hospitalizacije u KCV, kao i otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar. Statistička analiza je izvršena pomoću statističkog paketa IBM SPSS 23. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistička značajnost određivana je na nivou  $p < 0,05$ . Prikupljeni podaci su obrađeni adekvatnim statističkim metodima.

Rezultati: Sistemski faktori koji su se izdvojili kao prediktori smrtnog ishoda (GOS 1) kod povređenih sa TTMO tokom prvog dana boravka u JIL su upotreba vazoaktivne potpore i glikemija. Upotreba vazoaktivne potpore povećava verovatnoću za smrtni ishod 4,7 puta (OR=0,214; 95%CI: 0,096-0,479;  $p<0,05$ ). i vrednosti glikemije  $> 10$  mmol/l povećavaju verovatnoću za smrtni ishod u nultom satu (OR= 0,240, 95%CI: 0,087-0,662;  $p=0,05$ ) i u 24 satu (OR=0,206, 95%CI: 0,037 – 0,929;  $p=0,05$ ). Sa svakim porastom telesne temperature za jednu jedinicu u posmatranom intervalu raste verovatnoća za pozitivan ishod (OR =2,118 , 95%CI: 1,097 – 4,091;  $p<0,05$ ) i vrednosti glikemije u intervalu od 4-8 mmol/l povećavaju verovatnoću za pozitivan ishod 2,5 puta. Sistemski faktori koji su se izdvojili u smislu predikcije ishoda lečenja ispitanika nakon otpusta iz JIL su vrednosti glikemije i telesna temperatura. Vrednost glikemije na prijemu u intervalu od 6,9 do 7,4 mmol/l povećavaju verovatnoću boljeg oporavka (GOS 4-5 vs. GOS 2-3). Niže vrednosti glikemije u narednim vremenskim tačkama (6h, 12h, 18h) takođe povećavaju verovatnoću za bolji oporavak. Ukoliko je telesna temperatura u 6-om i 12-om satu, viša od 36,5 °C veća je verovatnoća za bolji neurološki oporavak, prilikom otpusta iz JIL, odnosno Klinike za neurohirurgiju KCV. Ispitanici koji su imali više vrednosti telesne temperature su imali duže trajanje hospitalizacije (OR=4,096; 95%CI: 0,709-7,483; $p<0,05$ ). Na dužinu boravka u JIL, kao i na otpust kući ili odgovarajući rehabilitacioni centar nije imao uticaj nijedan posmatrani sistemski faktor.

Zaključak: Sistemski prediktivni faktori toka i ishoda lečenja povređenih sa TTMO su upotreba vazoaktivne potpore, glikemija i telesna temperatura.

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	12.05.2016.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad  
Faculty of Medicine Novi Sad  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. thesis
Author: AU	Dr. Aleksandra Lazukić
Mentor: MN	Prof. dr Petar Vuleković, professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad  Prof. dr Branko Milaković, professor, Faculty of Medicine, University of Belgrade
Title: TI	Systemic Predictive Factors for Treatment Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2018

Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Physical description: PD	chapters 7 / pages 123 / tables 69 / figures 4 / graphs 14 / references 179
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anaesthesiology
Subject, Key words SKW	Brain Injuries, Traumatic; Treatment Outcome; Intensive Care Units; Glasgow Outcome Scale; Disease Progression; Arterial Pressure; Body Temperature; Blood Glucose; Prognosis
UC	616.831-001-08-037
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is a global health problem that affects about 10 million people worldwide annually. Severe traumatic brain injury (STBI) account for 10% of all TBI and has high morbidity and unreliable recovery. Early recognition of systemic factors that affect the treatment outcome can have a significant impact on the timely initiation of therapeutic measures and the reduction of morbidity and mortality.</p> <p>The objective of the research: to identify systemic factors that have a significant impact on the treatment outcome of the STBI patients in the Intensive Care Unit (ICU) during the first day of hospitalization.</p> <p>Methodology: The study was conducted as a retrospective-prospective study that included 115 injured patients with STBI who were hospitalized in the ICU, Emergency Center (EC) of the Clinical Center of Vojvodina (CCV) in the period from 01.01.2014 to 1.10.2017. From the medical documentation, for each participant involved in the research, the following parameters within the first 24 hours after the admission were considered and analyzed: demographic and general characteristics of the participants of importance for research and systemic predictive factors (systolic and mean arterial pressure-SAP / MAP, glycemia, body temperature -TT, pH, partial pressure of oxygen-PaO<sub>2</sub> and partial pressure of carbon dioxide-PaCO<sub>2</sub>)</p>

	<p>registered at five time points (0h, 6h, 12h, 18h, 24h). All of the above data were observed and analyzed as predictors, ie, independent variables in relation to the dependent variable "treatment outcome" defined as the Glasgow Outcome Scale (GOS) after the transfer from the ICU to the Clinic of neurosurgery of the CCV and GOS after discharge from a Clinic of neurosurgery and "treatment course" defined by length of stay in ICU, or the total duration of hospitalization in CCV, as well as the release to the home or the appropriate rehabilitation center. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS 23 statistical package. The data are presented in tables and graphs, and the statistical significance was determined at <math>p &lt; 0.05</math>. The collected data were processed with adequate statistical methods.</p> <p>Results: Systemic factors that had predictive value for the lethal outcome (GOS 1) in STBI during the first day of ICU stay were the use of vasopressors and glycemia. The use of vasopressors increases the likelihood of fatal outcome 4.7 times (OR= 0,214; 95%CI: 0,096-0,479; <math>p &lt; 0,05</math>) and glycemic values <math>&gt; 10</math> mmol/l increase the likelihood of fatal outcome on admission (OR=0,240, 95%CI: 0,087-0,662; <math>p = 0,05</math>) and after 24 hours (OR=0,206, 95%CI: 0,037 – 0,929; <math>p = 0,05</math>). With each increase in body temperature for one unit in the observed interval, the probability of a positive outcome increases (OR=2,118, 95%CI: 1,097 – 4,091; <math>p &lt; 0,05</math>) and glycemic values in the range 4-8 mmol/l increase the probability of a positive outcome 2.5 times. Systemic factors that predict the treatment outcome of the patients after their discharge from ICU are glycemia and body temperature. The blood sugar on admission in the ICU in the range from 6.9 to 7.4 mmol/l increases the opportunity of a better recovery (GOS 4-5 vs. GOS 2-3). Lower glycemic values at the next time points (6h, 12h, 18h) also increase the opportunity of a better recovery. If the body temperature in the 6th and 12th-hour postadmission is higher than <math>36.5^{\circ}</math> C, the greater opportunity for better neurological improvement when the patient is discharged from ICU, or from the Clinic of neurosurgery. Participants who had higher values of body temperature had a longer duration of hospitalization (OR 4.096; 95% CI; 0.709-7.483; <math>p &lt; 0,05</math>). The length of the stay in ICU, as well as the release to the home or the appropriate rehabilitation center, was not affected by any observed systemic factor.</p> <p>Conclusion: Systemic predictive flow factors and outcome of treatment factors with STBI use of vasopressors, glycemia and body temperature.</p>
Accepted on Senate on:  AS	12.05.2016.
Defended:  DE	



Thesis Defend Board:  DB	president:  member:  member:
--------------------------------	--

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1 Traumatsko moždano oštećenje .....	1
1.2 Epidemiologija TMO .....	1
1.3 Etiologija TMO .....	2
1.4 Podela TMO .....	2
1.5 Teško traumatsko moždano oštećenje .....	4
1.6 Fiziologija i patofiziologija TMO .....	5
1.6.1 Intrakranijalni pritisak (Intracranial pressure- ICP) .....	5
1.6.2 Moždani krvni protok (Cerebral blood flow-CBF) .....	6
1.6.3 Vazodilatacija i vazokonstrikcija krvnih sudova mozga kod TMO .....	7
1.6.4 Hiperemija nakon TMO .....	8
1.7 Primarno i sekundarno moždano oštećenje .....	9
1.7.1 Intrakranijalni faktori koji doprinose nastanku sekundarnog moždanog oštećenja .....	10
1.7.2 Sistemski faktori koji doprinose nastanku sekundarnog moždanog oštećenja .....	11
1.8 Lečenje povređenih sa TTMO .....	14
1.9 Prediktivni faktori ishoda lečenja kod povređenih sa TTMO .....	15
2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA .....	19
2.1 Cilj .....	19
2.2 Hipoteza .....	19
3. MATERIJAL I METODE .....	20
3.1 Statistička analiza .....	22
4. REZULTATI .....	24
4.1 Ispitivani sistemski faktori predikcije u odnosu na vremenski period od 24 časa u JIL .....	36
4.2 Analiza faktora predikcije toka lečenja definisan kroz dužinu boravka ispitanika JIL .....	47
4.3 Analiza faktora predikcije toka lečenja definisan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV .....	53
4.4 Analiza faktora predikcije toka lečenja definisana kroz otpust kući, odgovarajući rehabilitacioni centar ili drugu bolnicu .....	59
4.5 Faktori predikcije ishoda lečenja definisan kroz intrahospitalna smrt (GOS 1) i pozitivan ishod (GOS 2 – 5) .....	64
4.6 Faktori predikcije lečenja definisani kao GOS nakon otpusta iz JIL .....	74
4.7 Faktori predikcije ishoda lečenja definisani kao GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju .....	81
5. DISKUSIJA .....	88
5.1 Faktori predikcije toka lečenja ispitanika sa TTMO .....	97
5.2 Faktori predikcije ishoda lečenja ispitanika sa TTMO .....	99
6. ZAKLJUČAK .....	104
7. LITERATURA .....	105
SKRAĆENICE .....	122



# 1. UVOD

## 1.1 Traumatsko moždano oštećenje

Traumatsko moždano oštećenje (Traumatic Brain Injury - TMO) predstavlja globalan problem koji pogađa oko 10 miliona ljudi godišnje širom sveta. U razvijenim zemljama TMO je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta mladih osoba sa stalnom tendencijom porasta (1-3).

Pod TMO podrazumevamo stanje koje nastaje usled dejstva spoljašnje mehaničke sile na kranijum i intrakranijalni sadržaj i dovodi do privremenog ili trajnog neurološkog oštećenja, funkcionalne onesposobljenosti ili psihosocijalne neprilagođenosti (4,5).

TMO podrazumeva heterogenu grupu patoloških poremećaja, sa različitom etiologijom, patofiziologijom, kliničkom slikom, lečenjem i prognozom (6,7).

## 1.2 Epidemiologija TMO

TMO-a pored značajnog uticaja na zdravstveni sistem, imaju značajan socijalni i ekonomski uticaj na društvo u celini (1,8). Teško je sa sigurnošću utvrditi incidenciju i prevalenciju TMO. Meta analiza epidemioloških studija u Evropi objavljenih između 1990. i 2014. godine navodi da je incidencija TMO oko 262/100 000 stanovnika godišnje dok podaci o prevalenciji nisu poznati (9). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) prema proceni Centra za kontrolu i prevenciju bolesti incidenca iznosi oko 103/100 000, dok je prevalenca oko 1893/100 000 (10).

Većina TMO su lake, dok 8-10% predstavljaju srednje teške i teške TMO. Lake TMO imaju dobru prognozu i nisku stopu smrtnosti (oko 0,1%), za razliku od teških TMO gde samo 20% povređenih ima zadovoljavajući neurološki oporavak, a stopa smrtnost se kreće i do 50% (11).

Smatra se da je 9% mortaliteta širom sveta posledica TMO-a. Ona su vodeći uzrok smrtnosti među mladim osobama i jedan od osnovnih uzroka invaliditeta kod preživelih (8,12). Svetska zdravstvena organizacija prognozira da će TMO 2020. godine biti vodeći uzrok invalidnosti i smrtnosti (12).

Procenjuje se da troškovi lečenja povređenih u SAD-u iznose oko 76 milijardi dolara godišnje, dok su troškovi lečenja u Evropskoj uniji (EU) za 2014. godinu iznosili oko 33 milijardi eura. Veliki troškovi lečenja povređenih sa TMO se odnose na veliki broj hospitalizacija, stotine poseta zdravstvnim centrima, hiljade lekarskih pregleda, zatim na troškove usled privremene i trajne onesposobljenosti i izostanaka sa radnog mesta povezanih sa TMO, kao i finansijske i socijalne posledice na neposredno okruženje povređenog (13-15).

### 1.3 Etiologija TMO

Najčešći uzroci TMO su saobraćajni traumatizam (60%) potom padovi (23-30%), nasilje (10%), sportske povrede i povrede na radnom mestu (10%) (11-13).

U novijim epidemiološkim studijama utvrđeno je da se vodeći uzrok TMO razlikuje između država i regiona i da zavisi od demografskih karakteristika populacije i nivoa ekonomskog razvoja (8,14). U ekonomijama u razvoju, intenzivna motorizacija nije praćena adekvatnim merama edukacije i prevencije saobraćajnog traumatizma te je u ovim zemljama porast TMO posledica saobraćajnih nezgoda. Takođe je primećeno da se mehanizam povređivanja u saobraćajnom traumatizmu razlikuje između razvijenih zemalja gde su žrtve najčešće vozači i nerazvijenih zemalja i zemalja u razvoju, gde su žrtve najčešće dugi učesnici u saobraćaju (pešaci, biciklisti, motociklisti). Sa druge strane, kako se očekivana dužina života u ekonomski razvijenim zemljama povećava, udeo TMO usled pada je u njima veća (14, 15).

### 1.4 Podela TMO

Za procenu težine TMO na osnovu stanja svesti i neurološkog statusa povređenog u kličkoj praksi se najčešće koristi Glazgovska skala kome (Glasgow Coma Scale - GCS) koju su objavili Tizdejl i Dženet (Teasdale and Jennett) 1974. godine (16). Pomoću GCS se kod povređenog ocenjuje najbolji verbalni i motorni odgovor i otvaranje očiju. Svaki povređeni dobija ocenu od 3 do 15.

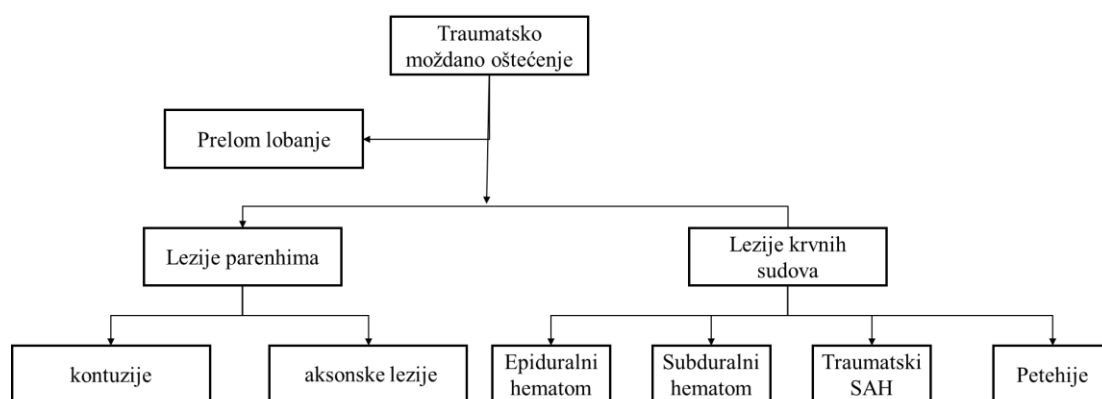
*Tabela 1.1. Glazgovska skala kome*

Otvaranje očiju	Spontano otvorene	4
	Otvora oči na poziv	3
	Otvora oči na primenu bolne draži	2
	Ne otvara oči	1
Verbalni odgovor	Orijentisan	5
	Konfuzna konverzacija	4
	Izgovaranje neadekvatnih reči	3
	Ispuštanje nerazumljivih zvukova	2
	Bez verbalnog odgovora	1
Motorni odgovor	Izvršava naloge	6
	Svrshodan pokret na primenu bolne draži	5
	Normalna fleksija - povlačenje	4
	Abnormalna fleksija - dekortikacija	3
	Ekstenzija - decerebracija	2
	Bez motornog odgovora – flakcidnost	1

U odnosu na GCS TMO se mogu podeliti na:

1. Blaga traumatska moždana oštećenja – GCS 13-15
2. Srednje teška traumatska moždana oštećenja– GCS 9-12
3. Teška traumatska moždana oštećenja – GCS 3-8

TMO se mogu manifestovati kao lezije moždanog parenhima i kao lezije krvnih sudova i često su praćena i prelomom kostiju lobanje (Shema 1).



*Shema 1.1. Vrste TMO*

Ove lezije se češće javljaju u kombinaciji: na primer, kontuzije mozga se mogu razviti ispod subduralnog hematoma i mogu biti udružene sa difuznim aksonskom lezijom. Svaka od ovih povreda ima različit uticaj na morbiditet i mortalitet povređenih sa TMO (17-20).

### 1.5 Teško traumatsko moždano oštećenje

Pod teškim traumatskim moždanim oštećenjem (TTMO) podrazumeva se stanje svesti procenjeno na GCS od 3 do 8 sa ili bez patoloških promena na nalazu kompjuterizivane tomografije (Computed Tomography - CT) mozga (21).

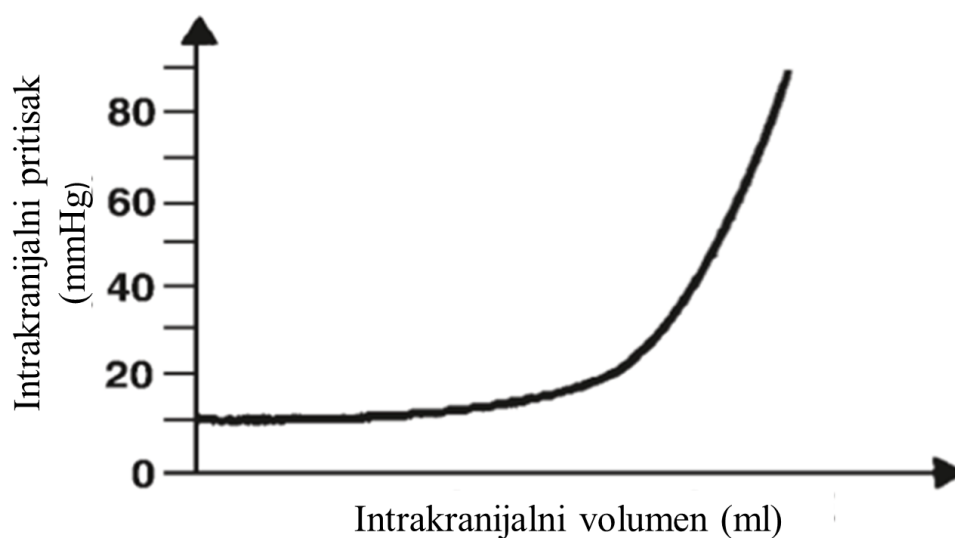
Prema podacima iz literature 56-60% povređenih sa TTMO imaju udruženu povredu barem još jednog organa od kojih čak 25% zahteva hitno hirurško zbrinjavanje. Takođe, u 4-5% je udruženost teškog traumatskog oštećenja mozga sa povredama kičme (najčešće C1-C3) (21, 22).

## 1.6 Fiziologija i patofiziologija TMO

### 1.6.1 Intrakranijalni pritisak (Intracranial pressure- ICP)

Intrakranijalnu šupljinu odraslih ispunjenava mozak sa 80%, 10% krv i 10% cerebrospinalna tečnost (*cerebrospinal fluid*-CSF). Monro-Kellie doktrinom je definisan intrakranijalni pritisak (*intracranial pressure*-ICP) kao zbir pritisaka koji unutar kranijuma stvaraju krv, moždano tkivo i cerebrospinalna tečnost. Pošto se lobanjska šupljina ne može širiti, ukupni intrakranijalni volumen je konstantan. Povećanje jednog od intrakranijalnih kompartmana ili ukoliko se pojavi novi sadržaj unutar kranijuma, dolazi do smanjenja volumena ostalih kompartmana. Intrakranijalni prostor može da primi oko 150 ml dodatnog volumena pre nego što poraste ICP zahvaljujući kompenzatornim mrehanizmima. Dodatkom intrakranijalnog volumena, vene niskog pritiska kolabiraju te dolazi do pada cerebralnog krvnog prortoka (*cerebral blood flow*-CBF). Daljim porastom volumena, dolazi do izlaska cerebrospinalne tečnosti u spinalni subarahnoidalni prostor. Kada se navedeni mehanizmi prostorne kompenzacije iscrpe, mali dodati volumen dovodi do značajnog porasta intrakranijalnog pritiska. (21, 22).

Povređeni sa TMO najčešće se nalaze na strmom delu krive, gde su male promene u intrakranijalnom volumenu praćene sa velikim promenama u ICP (22). (Shema 1.2.)



Shema 1.2. Kriva pritisak- volumen (22)

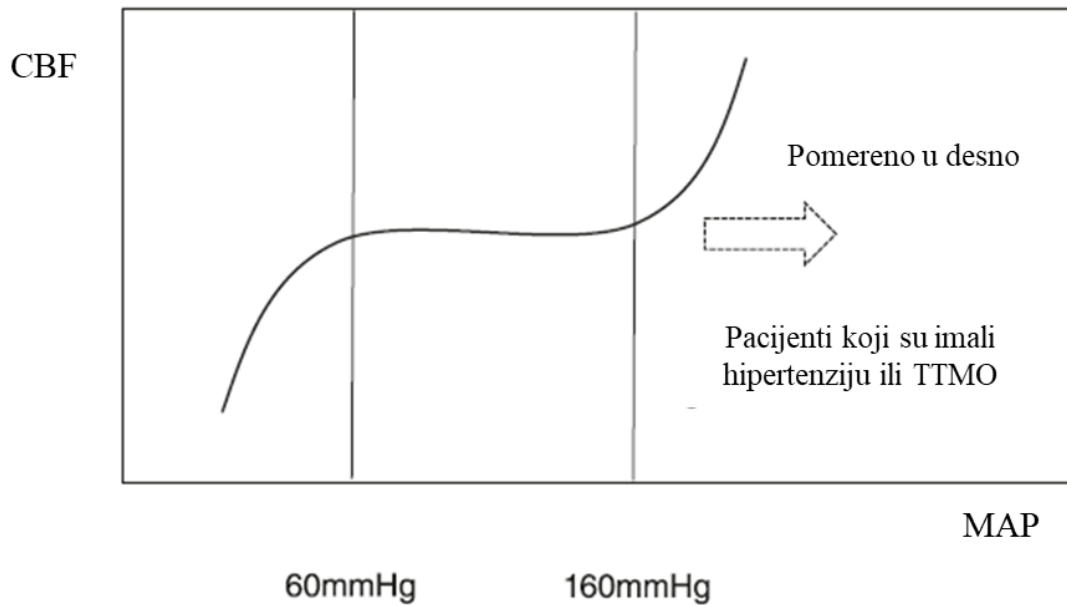


### 1.6.2 Moždani krvni protok (Cerebral blood flow-CBF)

Mozak je vrlo složen organ koji zahteva konstantan dotok kiseonika i nutritijenata. Za održavanje svesti, pored zadovoljavajuće perfuzije i adekvatnog dopremanja kiseonika neophodno je konstantno dopremanje glukoze jer sam mozak nema rezerve šećera. Moždani krvni protok podrazumeva količinu krvi koja prođe kroz 100 grama moždanog parenhima u jednom minutu. Potrebno je samo nekoliko sekundi da se smanji CBF pa da dođe do gubitka svesti, koji u daljem toku dovodi do ishemije mozga, dok trajno oštećenje nastaje već posle 3 do 8 minuta. Ono što još mozak razlikuje i čini specifičnim u odnosu na druge organe jeste njegova jedinstvena heterogena strukturu sa poljima čije snabdevanje krvlju, odnosno CBF direktno zavisi od njihove funkcije i metabolizma. CBF je teško meriti, te se kao surogat za merenje prokrvljenosti mozga izračunava moždani perfuzioni pritisak (*Cerebral perfusion pressure –CPP*) koji se dobija kada se od srednjeg arterijskog pritiska (*Mean arterial blood pressure-MAP*) oduzme ICP (23, 24).

$$CPP = MAP - ICP$$

U uslovima očuvane autoregulacije CBF zavisi pre svega od dijametra krvnog suda dok CPP ima mali uticaj na njegovu vrednost. Suprotno, kod narušene autoregulacije (krvni sudovi ne menjaju dijametar) promene u CPP imaju značajan uticaj na CBF tj. protok krvi postaje zavistan od pritiska (23, 25). CBF je konstantan kada je MAP u granicama između 60 mmHg i 160 mmHg. Dijametar krvnih sudova se menja u zavisnosti od vrednosti MAP-a, u smislu vazodilatacije, odnosno vazokonstrikcije. Ako povređeni sa TTMO ima hipertenziju, kriva autoregulacije se pomera u desno. Kada su mehanizam autoregulacije i krvno-moždana barijera (blood brain bariere-BBB) narušeni, CBF postaje zavistan od MAP-a, uzrokujući kritično stanje za oštećeni mozak (23) (Shema 1.3).

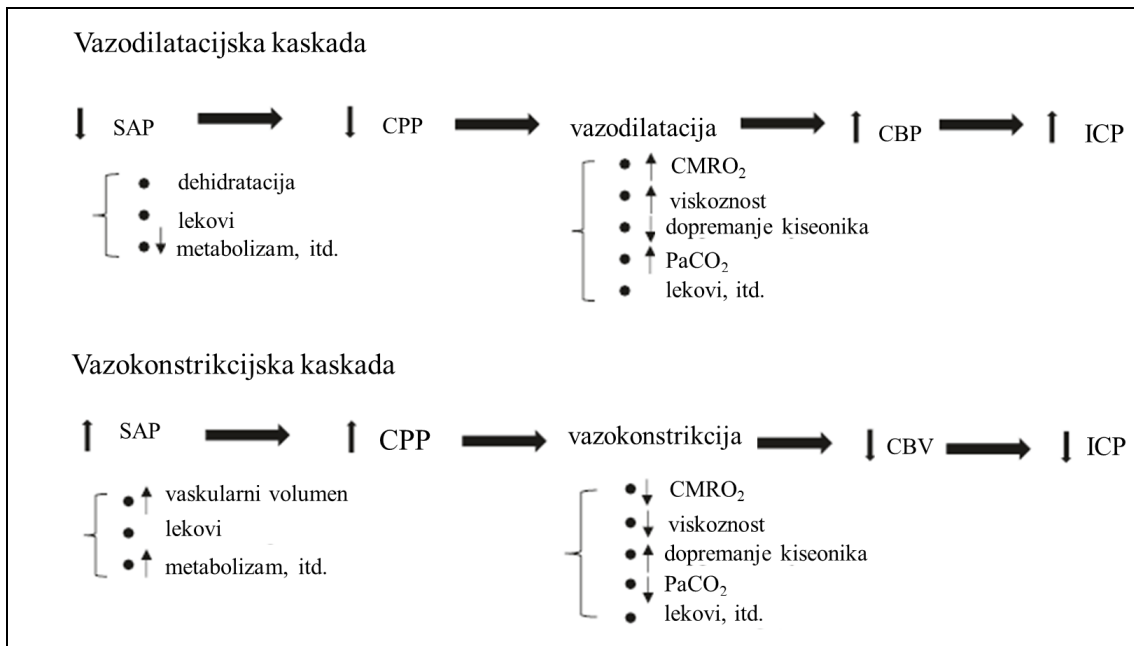


Shema 1.3. Autoregulacija mozga-kriva pritiska.

Kod povređenih sa TMO autoregulacija može biti očuvana, delimično očuvana ili odsutna pa tako imamo područja mozga sa različitim stepenom autoregulacije. Korišćenje ICP i CPP kao surogata za CBF podrazumeva da je autoregulacija narušena (23).

### 1.6.3 Vazodilatacija i vazokonstrikcija krvnih sudova mozga kod TMO

Kod očuvane autoregulacije, maksimalna cerebralna vazokonstrikcija usloviće smanjenje cerebralnog krvnog volumena (*cerebral blood volume-CBV*) i obrnuto. Mnogi faktori mogu izazvati vazodilataciju i vazokonstrikciju, uključujući MAP, sistemski volumen krvi, viskoznost krvi, cerebralnu potrošnju kiseonika (*cerebral metabolic rate of O<sub>2</sub>-CMRO<sub>2</sub>*), hipo/hiperkapnija i lekovi (Shema 1.4).



Shema 1.4. Vazodilatacijska i vazokonstriksijska kaskada cerebralnih krvnih sudova (24)

Cerebralna vazodilatacija nastaje kao odgovor na nizak MAP, uzrokujući povećanje CBV i porast ICP-a. Ukoliko nizak MAP perzistira, CPP će i dalje padati, ubrzavajući vazodilatacijsku kaskadu do postizanja maksimalne vazodilatacije moždanih krvnih sudova. Vazodilataciju mogu pokrenuti i hipoksemija, dehidracija ili hiperkapnija (24, 25).

Nasuprot tome, stimulacija vazokonstriktorne kaskade može biti ponekad vrlo korisna kod TMO. Povećanje MAP će izazvati cerebralnu vazokonstrikciju koja će dovesti do smanjenja CBV i posledičnog pada ICP. Ukoliko je autoregulacija očuvana (normalan odgovor mozga), povećanje CBV će takođe ubrzati kaskadu vazokonstrikcije, i na taj način će se ICP smanjiti (26,27).

#### 1.6.4 Hiperemija nakon TMO

Hiperemija je udružena sa povišenim CBV i padom cerebrovaskularne rezistencije (23) i to je „luksuzna perfuzija“ nakon ishemije i/ili TTMO (26-28). Oslobođanje različitih vazodilatatornih metabolita kao što su laktatna kiselina, neuropeptidi, adenozina i drugih uslovaljavaju pad vaskularne rezistencije. Kod očuvane autoregulacije, porast

CBP je uslovljen porastom cerebralnog metabolizma (29, 30). Kod narušene autoregulacije, hiperemija je udružena sa porastom ICP i lošim ishodom (23,31,32). Ukoliko pored hiperemije imamo narušenu i krvno-moždanu barijeru doći će do kapilarnog curenja u dilatiranim krvnim sudovima i nastanka moždanog edema (33). U kasnijem toku, povećanje CBP i CBV kao posledica dilatacije krvnih sudova sa narušenom BBB mogu pogoršati vaskularni protok i edem mozga, dovodeći do nastanka „malignog moždanog edema“ i ireverzibilne moždane hipertenzije. Ukoliko je očuvana vazokonstriksijska kaskada, hiperventilacija bi bila terapija izbora radi smanjenja PaCO<sub>2</sub> koje može doprineti smanjenju edema mozga (33,34).

Patofiziologija specifičnog TMO je određena mehanizmom nastanka same povrede. Međutim, bez obzira na mehanizam povređivanja patofiziološki razlikujemo primarna i sekundarna moždana oštećenja (35, 36).

### 1.7 Primarno i sekundarno moždano oštećenje

Primarno moždano oštećenje nastaje usled fizičkog oštećenja parenhima samim dejstvom sile na mestu akcidenta, uzrokujući pomeranje i pritisak na moždano tkivo. Ono nastaje pre dolaska povređenog u bolnicu i na njih se može delovati samo preventivnim merama (18).

Sekundarna oštećenja mozga su posledica kompleksnih procesa, koji prate i komplikuju primarno oštećenje, a nastaju u narednim minutima, satima i danima (19).

Sekundarno oštećenje mozga uključuje mnoštvo ćelijskih i molekularnih kaskada koje uzrokuju ćelijsku smrt što pogršava cerebralni edem i ishemiju. Mehanizam sekundarnog oštećenja mozga podrazumeva: depolarizaciju neurona, poremećaj homeostaze jona, ekscitotoksičnost glutamata, stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala, lipidnih peroksidaza, narušavanje krvno-moždane barijere, sekundarno krvarenje, ishemiju, edem mozga, intrakranijalnu hipertenziju, mitohondrijalnu disfunkciju, prekid aksona, inflamaciju, apoptozu i nekrotičnu ćelijsku smrt (37-39).

Mnogi faktori, kako intrakranijalni tako i ekstrakranijalni mogu komplikovati primarno oštećenje i doprineti nastanku sekundarnog moždanog oštećenja (37, 40).

### 1.7.1 Intrakranijalni faktori koji doprinose nastanku sekundarnog moždanog oštećenja

*Moždani edem.* Promene na nivou molekula i ćelija mogu dovesti do citotoksičnog i vazogenog moždanog edema i poremećaja autoregulacije, pri čemu zapremina intrakranijalnog sadržaja raste zbog vazodilatacije i/ili akumulacije vode (41). Kada ova zapremina prevaziđe kompenzatorne kapacitete intrakranijalnog prostora, dolazi do porasta ICP-a. TMO dovodi do narušavanja krvnomoždane barijere i povećanja propustljivosti koja favorizuje nastanak vazogenog edema i aktivaciju proinflamatornih faktora (19, 42). Inflamacija, koja nastaje i dejstvom makroglije, može obezbediti neuroprotekciju ili pogoršati sekundarno moždano oštećenje (43). Klinička manifestacija otoka mozga je intrakranijalna hipertenzija, koja se javlja kod 50% povređenih sa TTMO (44).

*Intrakranijalna hipertenzija.* Veza između težine intrakranijalne hipertenzije i lošeg ishoda nakon TTMO je dobro poznata. Normalne vrednosti ICP se kreću od 10-15 mmHg a porast iznad 20 mmHg predstavlja intrakranijalnu hipertenziju. Prema navodima u dostupnoj literaturi, smanjenje ICP na vrednosti ispod 20 mmHg smanjuje mortalitet povređenih sa TTMO. Međutim, poznato je da hernijacija mozga može nastati i pri nižim vrednostima ICP-a u zavisnosti od lokalizacije traumatske lezije (npr. hematoma) (45). Merenje ICP-a predstavlja najčešće korišćeni oblik neuromonitoringa koje omogućava rano otkrivanje intrakranijalnih zbivanja, primenu ciljanih terapijskih postupaka, kao i uvid u odgovor na primenjene terapijske postupake. U većini trauma centara monitoring ICP-a kod povređenih sa TTMO predstavlja standard (46, 47). U dostupnoj literaturi najveći broj studija ukazuju na smanjenu stopu mortaliteta kod bolesnika kod kojih je sprovedeno merenje ICP-a (46-48), dok u određenom broju studija merenje ICP-a nije dalo ovakve rezultate (49, 50). Iako postoje jasne preporuke za primenu monitoringa ICP kod povređenog sa TTMO, klinički lekar postavlja indikaciju, odnosno odlučuje da li će i kada isti primeniti (44).

*Hematomi.* Formiranje epiduralnog hematoma između kosti i dure komprimuje mozak i uzrokuje lokalnu ishemiju, a pomeranje struktura u srednjoj liniji može izazvati i fatalno oštećenje moždanog stabla (19, 40). Subduralni hematomi i subarahnoidalna hemoragija pored toga što izazivaju lokalnu kompresiju, oticanje moždanog tkiva i povećanje ICP-a, već krv u subarahnoidalnom prostoru može izazvati vazospazam i dalju cerebralnu ishemiju (50).

*Postrauumatski vazospazam.* Vazospazam dovodi do sekundarnih ishwmijskih lezija mozga i značajno utiče na konačan ishod kod TMO. Javlja se kod više od trećine povređenih sa TTMO i znak je teškog oštećenja mozga. Obično nastaje između drugog i petnaestog dana nakon povrede a hipoperfuzija se javlja kod polovine pacijenata kod kojih se razvio vazospazam (51).

*Epileptični napadi.* Značajno povećavaju CMRO<sub>2</sub> i metabolizam glukoze. Vespa je u svom istraživanju utvrdio i povećanje glutamata u ekstracelularnom prostoru tokom posttraumatskih epileptičnih napada (52). Kod povređenih sa TTMO je utvrđeno da se epileptični napadi javljaju u oko 15% slučajeva (53), međutim kako se radi o bolesnicima koji su uglavnom duboko sedirani i/ili farmakološki relaksirani epileptična aktivnost može biti subklinička. Zbog toga, primena elektroencefalografije (*electroencephalography*-EEG) je racionalan izbor kod visoko rizične grupe povređenih (54).

#### 1.7.2 Sistemski faktori koji doprinose nastanku sekundarnog moždanog oštećenja

*Hipotenzija.* Predstavlja jedan od pet najznačajnijih sistemskih faktora koji imaju uticaj na ishod lečenja povređenih sa TTMO (55, 56). Samo jedna epizoda hipotenzije je dovoljna da se poveća morbiditet i udvostruči mortalitet, dok dve i više epizoda povećavaju mortalitet čak osam puta (57). Pojava hipotenzije u prvim satima nakon povrede se smatra za jedan od najznačajnijih uzroka nastanka sekundarnog moždanog oštećenja i ima značajan uticaj na mortalitet i krajnji loš ishod lečenja (1, 3, 50, 58, 59). Prema pojedinim autorima čak i kratke epizode blage hipotenzije imaju negativan uticaj na ishod kod TTMO, dok ukupno trajanje hipotenzivne epizode predstavlja značajan prediktor morbiditeta i mortaliteta (59). Kod bolesnika kod kojih je očuvana autoregulacija, sistemska hipotenzija može pokrenuti cerebralnu vazodilataciju i tako dovesti do porasta ICP. Sprovođenje agresivnih terapijskih postupaka radi sprečavanja hipotenzije, pokazalo se, značajno utiče na poboljšanje ishoda lečenja kod TTMO (60).

*Hipoksija.* Takođe je u istraživanjima prepoznata kao jedan od pet najznačajnijih sistemskih faktora koji ima uticaj na ishod lečenja povređenih sa TTMO. Pojava hipoksije kod povređenih sa TTMO povećava mortalitet sa 27% na 50% dok rezultati IMPACT studije (*International Mission for Prognosis and Clinical Trial*) ukazuju na

snažnu korelaciju između hipoksije i lošeg neurološkog ishoda (61). Povređeni sa TTMO kod kojih je registrovana samo jedna epizoda hipoksije tokom prvih 24 časa hospitalizacije su značajno duže boravili u jedinici intenzivnog lečenja-JIL i u bolnici (3, 56, 59, 62, 63). Prema savremenim vodičima preporučno je stalno održavanje saturacije arterijske krvi ( $SpO_2$ ) iznad 90% i parcijalnog pritiska kisenika ( $PaO_2$ ) iznad 60 mmHg kod povređenih sa TMO (63). U fiziološkim uslovima, kod očuvane autoregulacije moždanih krvnih sudova pad vrednosti kiseonika u arterijskoj krvi ( $PaO_2$ ) dovodi do povećanja CBF čime se omogućava dopremanje adekvatne količine kiseonika mozgu. Naime, ako je vrednost  $PaO_2$  40mmHg u uslovima kada ne postoji trauma mozga, CBF će se povećati za 35%, a kod vrednosti  $PaO_2$  od 35 mmHg čak za 70% (64). Dakle CBF će se povećati na račun dilatacije krvnih sudova, povećanja CBV i porasta ICP. Na taj način se sprečava nastanak moždane ishemije. Međutim, u uslovima postojanja TTMO kada dolazi do gubitka cerebralne autoregulacije utvrđeno je da hipoksija značajno doprinosi sekundarnom oštećenju moždanog tkiva (23,24, 64).

*Hipotermija.* Kod bolesnika sa TTMO hipotermija se prema rezultatima pojedinih istraživanja javlja u 26% slučajeva sa nejasnim uticajem na krajnji ishod lečenja (59). Prema pojedinim istraživačima hipotermija na prijemu kod povređenih sa TMO je prediktor lošeg ishoda (24), ali isto tako u literaturi nailazimo na kliničke studije koje su se bavile primenom indukovane hipotermije u lečenju TTMO ukazujući na njen pozitivan uticaj na ishod lečenja i smanjenje mortaliteta (65, 66).

*Hipertermija.* Prema kliničkim ispitivanjima i hipertermija je označena kao jedan od najznačajnijih prediktora lošeg ishoda lečenja povređenih sa oštećenjem mozga (67, 68). Za svaki stepen povećanja telesne temperature, metabolizam mozga se povećava za 10% do 13%. Kod pacijenata sa narušenom metaboličkom autoregulacije ovo može uzrokovati značajno oštećenje mozga jer CBF ne raste proporcionalno. S druge strane, kada je autoregulacija očuvana i CBF raste proporcionalno, povišena temperatura dovodi do porasta CBV što dovodi do porasta ICP i smanjenja CPP (68).

*Hiperglikemija.* Povišena vrednost glikemije naročito u akutnoj fazi bolesti kod TTMO je udružena sa lošim neurološkim ishodom (69). Postoji nekoliko potencijalnih objašnjenja za ovu povezanost. TTMO uzrokuje intenzivan stresni odgovor, koji dovodi do povećanja cirkulišućih kateholamina i povišenih vrednosti serumske glukoze. Stres hiperglikemija predstavlja marker težine povrede i ona može pogoršati sekundarno moždano oštećenje sa posledičnim lošijim ishodom. Mehanizam kojim hiperglikemija

utiče na sekundarno moždano oštećenje nije potpuno jasan ali je verovatno povezan sa kontinuiranim anaerobnim mehanizmom koji dovodi do celularne acidoze (70). Dakle, prevencija hiperglikemije kod TMO je svakako neophodna ali najbolji ciljni opseg vrednosti šećera u krvi (ŠUK) još uvek je predmet diskusije (3, 59, 70). Hipoglikemija se kod TTMO takođe dovodi u vezu sa lošim ishodom, bilo da se javila kao posledica insulinske terapije ili bez nje (71).

*Hipokapnija.* Arteficialna hiperventilacija uzrokuje smanjenje parcijalnog pritiska ugljen dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ ) što za posledicu ima vazokonstrikciju moždanih krvnih sudova i pad CBF i CBV. Na taj način, hiperventilacija može dovesti do brzog snižavanja ICP, ali potencijalni korisni efekti su na račun smanjenja cerebralne perfuzije i posledične cerebralne ishemije. Prema pojedinim istraživanjima prekomerna hiperventilacija nakon TTMO može doprineti sekundarnom moždanom oštećenju i registruje se najčešće u prvih 24 časa (23, 59).

*Hiperkapnija.*  $\text{PaCO}_2$  veći od 45 mmHg ukoliko se javi ima negativan uticaj na krajnji ishod povređenih sa TTMO. Ona uzrokuje dilataciju moždanih krvnih sudova što za posledicu ima porast ICP i CBV. Najčešće se javlja u prehospitalnim uslovima i primena hiperventilacije u cilj smanjenja  $\text{PaCO}_2$  dovodi do smanjenja ICP-a. Smanjenje  $\text{PaCO}_2$  mora biti postepeno i monitrisano jer nagli pad  $\text{CO}_2$  može ubrzati ishemiju mozga i porast ICP-a. Ekscesivna hiperventilacija mora biti izbegnuta kod TMO, naročito u prvih 24 časa nakon povrede (23, 72).

*Acidoza.* Acidoza (vrednosti pH niže od 7.35) je u nekim studijama registrovana čak u 60% slučajeva kod povređenih sa TTMO u prvih 24 časa. Oni su imali značajnije duže trajanje hospitalizacije i češće su bili premešteni u rehabilitacione centre nego otpušteni na kućno lečenje (59, 72).

*Anemija.* Kako je hemoglobin osnovni nosilac kiseonika koji neophodan za normalan metabolizam mozga, anemija može izazvati teške posledice po već oštećeni mozak. Idealna vrednost hemoglobina i hematokrita kod TMO za sada je nepoznata. Raniju praksu održavanja vrednosti hematokrita od 30% su novije studije dovele u pitanje jer je ciljana vrednost hematokrita dinamična a ne statična vrednost (univerzalna), prilagođena prema svakom pojedinačnom pacijentu i promenjiva u vremenu (73). U novije vreme primena multimodalnog monitoringa može doprineti boljem uvidu u oksigenaciju moždanog tkiva i samim tim prilagoditi vrednosti hemoglobina potrebama svakog pojedinca (74).



*Koagulopatija.* Koagulopatija se često sreće kod TMO, a incidenca kod TTMO je čak 40-50%. Tačan mehanizam nastanka koagulopatije uvek nije jasan ali se zna da u osnovi ima oslobađanje tkivnog faktora. Koagulopatija nakon TMO-a uključuje hiperkoagulabilnost i hipokoagulabilnost koje može doprineti sekundarnom moždanom oštećenju bilo indukcijom mikrotromboze ili progresijom hemoragične moždane lezije. Takođe, sve više povređenih ima farmakološki uzrok koagulopatije, veliki broj je na antikoagulantnoj i antiagregacionoj terapiji a nije zanemarljiv ni udeo koagulopatija nastalih zbog posledica zloupotrebe alkohola (75, 76).

*Hiponatremija.* Vrednosti natrijuma manje od 125 mmol/l se javljaju u 20% slučajeva kod TTMO. Patofiziologija hiponatrijemije nije skroz jasna, ali se najčešće objašnjava kao sindrom neadekvatnog sekrecije antidiureznog hormona (SIADH). Neadekvatno sekrecija vode i/ili natrijuma stvara osmotski gradijent koji uzrokuje kretanje vode u moždane ćelije, pogoršavajući moždani edem i uzrokujući neurološko pogoršanje. Ukoliko se ne koriguje brzo dovodi do povećanja mortaliteta i morbiditeta, uzrokuje epileptičnu aktivnost mozga, porast ICP-a i/ili hernijaciju. Intrahospitalna smrtnost kod nekorigovane hiponatrijemije je 20% kod TTMO (77).

## 1.8 Lečenje povređenih sa TTMO

Sve terapijske mere kod povređenih sa TTMO su usmerene u cilju prevenciji faktora koji mogu doprineti nastanku sekundarnog moždanog oštećenja (1, 37).

Zbrinjavanje povređenog sa TTMO počinje u prehospitalnim uslovima, na mestu akcidenta i nastavlja se u transportu do odgovarajuće zdravstvene ustanove. Sprovođenje osnovnih mera životne potpore (*Basic life support*- BLS) u cilju prevencije hipoksije, hipotenzije i hipotermije kod povređenih sa TTMO je imperativ. Prehospitalno zbrinjavanje ima izuzetan uticaj na krajnji ishod lečenja jer je utvrđeno da je smrtnost kod TMO čak 50% u prvih nekoliko sati nakon povrede (78). Po dolasku u zdravstvenu ustanovu povređeni prolazi kroz nekoliko lokacija kao što su reanimaciona ambulanta gde se započinju napredne mere životne potpore (*Advance life support*-ALS), zatim radiološka dijagnostika i operaciona sala, ako naravno postoji indikacija za hitno hirurško zbrinjavanje i konačno prijem u Jedinicu intenzivnog lečenja (JIL) (76, 79).

Ukoliko se definitivno neurohirurško zbrinjavanje ne može sprovesti u nadležnoj zdravstvenoj ustanovi, tada se povređeni što pre transportuje u ustanovu višeg nivoa poštujući preporuke za zbrinjavanje traumatizovanog u okviru „zlatnog sata“ (80). Interhospitalni transport povređenih sa TTMO nosi sa sobom rizik od pojave hipotenzije i hipoksije, kao i drugih komplikacija što sve doprinosi morbiditetu i mortalitetu čak i u visoko razvijenim zemljama sa dobro organizovanim zdravstvenim sistemom (81).

Lečenje TTMO se sprovodi od strane multidisciplinarnog tima koga čini neurointenzivisti i neurohirurzi a ukoliko je povreda mozga udružena sa povredom drugih organa i organskih sistema tim čine i hirurzi drugih specijalnosti (81).

Lečenje TTMO u JIL ima za cilj obezbeđivanje (82-85):

- hemodinamske stabilizacije i optimizacije
- prevencija intrakranijalne hipertenzije
- održavanje adekvatnog cerebralnog perfuzionog pritiska
- optimizaciju moždane hemodinamike i oksigenacije

*Brain trauma foundation* je 1995. godine prvi put dala smernice za lečenje povređenih sa TTMO u JIL koje su od tada više puta revidirane, a zadnji put 2016. Uvođenje ovih smernica je značajno doprinelo poboljšanju lečenja povređenih sa TMO, smanjenju smrtnosti kao i dužini trajanja hospitalizacije. Iako su ove smernice preporučene i od strane Američkog udruženja neurohirurga (*American Association of Neurosurgeons*) i podržane od komiteta Svetske zdravstvene organizacije za neurotraumatologiju (*World Health Organization Committee in Neurotraumatology*) njihovo sprovođenje se uglavnom razlikuje od ustanove do ustanove (86-88).

## 1.9 Prediktivni faktori ishoda lečenja kod povređenih sa TTMO

TTMO je jedan od vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta među mlađom populacijom (1) Smrtnost kod TTMO se kreće od 30-50%, dok 30% preživelih ima teške neurološke sekvele (2-5). Narušen kvalitet života, sa značajnim socijalnim i finansijski reperkusijama po povređenog, njegovo neposredno okruženja kao i društvo u celini

nameće potrebu za razvojem prognostičkih modela kako ishoda, tako i toka lečenja kod TTMO (4, 5).

Naime, često se terapijske odluke donose na osnovu procene ishoda povređenog. Perel je u svom istraživanju utvrdio da čak 80% kliničkih lekara smatra da je tačna procena važna kod donošenja odluke oko specifičnog terapijskog postupka kao što su hiperventilacija, uvođenje barbiturata ili manitola. Većina kliničkih lekara smatra da im je procena bila tačna, međutim istraživanjem je utvrđeno da su samo u 37% slučajeva kod TMO bili u pravu (89).

Osim toga, informacija o proceni ishoda lečenja povređenog sa TTMO je važna za komunikaciju lekara i njegovih bližnjih, te njihovoj zajedničkoj odluci o preduzimanju, odnosno ne preduzimanju određenih terapijskih postupaka (90).

Prognostički modeli su statistički modeli koji kombinuju dva ili više parametra koji se odnose na povređenog kako bi predvideli ishod njihovig lečenja. Veruje se da su dobijeni rezultati pouzdaniji od slobodne kliničke procene (91). Korišćenje kompijuterski formirane baze podataka o ishodu lečenja povređenih sa TTMO omogućava primenu određenih terapijskih postupaka kod povređenih za koje se predpostavlja da će imati dobar ishod, odnosno odustajanje od tih postupaka kada se na osnovu modela predpostavlja da će im ishod biti loš (92).

Prognostički modeli se mogu koristiti u dizajniranju i analizi kontrolisanih randomizovanih studija (*randomised clinical trials*- RCT). Iako postoji mnogo kliničkih studija koje se bave tematikom TTMO, za sada ne postoji dovoljan broj RCT iz ove oblasti. Osnovni problem koji ograničava sprovođenje RCT je nemogućnost dobijanja saglasnosti od bolesnika sa TTMO jer su u besvesnom stanju (92, 93). Takođe, većina do sada sprovedenih pojedinačnih kliničkih studija je imala relativno mali broj ispitanika, oko 80. U literaturi možemo naići na veliki broj prognostičkih modela kod traumatskog oštećenja mozga ali oni nisu adekvatnog kvaliteta jer nisu prošli validaciju u drugim grupama pacijenata, odnosno nisu u široj upotrebi (94-96).

Najčešće korišćeni prediktivni parametri za procenu ishoda lečenja su: Glasgovska skala kome, reaktivnost zenica, starost, pol, CT nalaz, vrsta povrede, uzrok povrede, postojanje udružene ekstrakranijalne povrede, sistemski faktori (hipotenzija, hipoksija), laboratorijski nalazi (97-99).

Kao ishod u prognostičkim modelima najčešće se koristi Glazgovska skala ishoda (*Glasgow outcome score- GOS*) koja ocenjuje stanje povređenog ocenama od 1 do 5 (16).

Tabela 1.2. Glazgovska skala ishoda

Bolesnik je umro	1
Bolesnik je u vegetativnoj komi (nepostojanje bilo kakvih spontanih ili izazvanih reakcija)	2
Bolesnik ima ozbiljna oštećenja (svestan je ali zahteva potpunu negu i pomoć tokom celog dana)	3
Bolesnik ima manja oštećenja (samostalan je ali postoje ograničenja u svakodnevnim aktivnostima)	4
Bolesnik se dobro oporavio (obavlja sve aktivnosti kao pre bolesti uz mogućnost postojanja manjih neuroloških i fiziloških oštećenja)	5

Pored GOS u prognostičkim modelima ishoda lečenja povređenih sa TTMO korišćen je često samo mortalitet (nakon 6 odnosno 12 meseci), zatim povišen ICP, operativne lezije, mortalitet/trajno vegetativno stanje i dr (97-99).

Treba naglasiti da je većina prediktivnih modela dobijena analizom kliničkih studija sprovedenih u ekonomski razvijenim zemljama dok je samo 2% u ekonomski nerazvijenim zemljama. Ovo je posebno važno naglasiti jer se čak 90% svih trauma upravo događa na teritorijama ekonomski nerazvijenih država, odnosno država u razvoju. Iako su biološki prediktivni faktori suštinski isti, ishod često zavisi od primenjenih medicinskih mera i razvijenosti zdravstvenog sistema, odnosno ekonomske razvijenosti pojedinih država (100).

Terapijski pristup povređenima sa TTMO zahteva korišćenje skupih i često ograničenih resursa zdravstvenih sistema dok veliki procenat povređenih koji su preživeli imaju privremenu ili stalnu nesposobnost u kognitivnom, socijalnom, biheviojaralnom i fizičkom smislu (100).

Kako čak 47% povređenih sa TTMO nije sposobno da živi samostalno, podrška okoline i društva u celini je od izuzetnog značaja. Primećena je veća stopa razvoda i socijalna izolacija povređenog, što postavlja dodatne zahteve pred zdravstveni sistem društva.

Značajno bolji oporavak povređenih bolesnika se postiže njihovim uključivanjem u razne oblike socijalne i funkcionalne rehabilitacije (101).

Shodno navedenom, razumljivo je da prognoza ishoda teškog traumatskog oštećenja mozga predstavlja oblast intenzivnog interesovanja, kako pojedinca i njegovog neposrednog okruženja tako i društva u celini. Procena težine povrede, dužine trajanja hospitalizacije i kasnije rehabilitacije i resocijalizacije povređenog omogućila bi pravovremeno i realno planiranje iskoristljivosti i unapređenja postojećih resursa od strane nadležnih državnih institucija (101, 102).

## 2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

### 2.1 Cilj

Identifikovati sistemske faktore koji imaju značajni uticaj na ishod lečenja povređenih sa teškim traumatskim moždanim oštećenjem u Jedinici intenzivnog lečenja tokom prvog dana hospitalizacije.

### 2.2 Hipoteza

Sistemske faktori koji imaju značajnu prediktivnu vrednost na ishod lečenja kod povređenih sa teškim traumatskim moždanim oštećenjem tokom prvog dana hospitalizacije u Jedinici intenzivnog lečenja su hipotenzija, hipoksija, hipokapnija, acidoza, hipotermija i hiperglikemija.

### 3. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno kao retrospektivno-prospektivna studija koja je obuhvatila 115 povređenih ispitanika sa TTMO koji su hospitalizovani u JIL Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine (UC KCV) unutar 24 časa od nastanka povrede. Retrospektivna faza studije obuhvatila je povređene sa TTMO koji su lečeni u JIL-u UC KCV od 1. 01. 2014. godine do 31.06.2015. godine. dok su prospektivnom fazom obuhvaćeni povređeni sa TTMO lečeni u JIL-u od 1.07. 2015. godine do 1.oktobra 2017. godine.

Svi ispitanici su uključeni u studiju po sledećem kriterijumu:

Povređeni oba pola, uzrasta od 18 do 75 godina života sa TTMO, koji su procenjeni sa  $GCS \leq 8$  prilikom prijema u JIL UC KCV, pri čemu je povreda nastala unutar 24 sata pre prijema. TTMO je izolovana povreda ili udružena sa povredama drugih organa i organskih sistema, i potvrđena kompjuterizovanom tomografijom (CT nalazom).

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Ispitanici koji su sa TTMO primljeni u JIL nakon 24 časa od nastanka povrede, kod kojih nije dokazano postojanje intrakranijalne lezije CT nalazom, koji su prilikom prijema procenjeni sa  $GCS \leq 8$  za koje se zna da imaju značajan neurološki deficit pre nastanka povrede, a koji bi mogao da utiče na ishod lečenja i ispitanici kod kojih je smrtni ishod nastupio tokom prvih 24 časa boravka u JIL.

Shodno dostupnoj medicinskoj dokumentaciji (istorija bolesti, dnevne terapijske liste i liste vitalnih i laboratorijskih parametara), za svakog ispitanika uključenog u istraživanje su uzeti u razmatranje i analizu sledeći parametri/varijable:

- *osnovne demografske karakteristike*: starost i pol;
- *opšte karakteristika ispitanika od značaja za istraživanje*: podaci o transportu povređenog direktno sa mesta povređivanja ili iz druge ustanove (*početno mesto transporta*), stanje svesti povređenog prilikom prijema u UC KCV, odnosno JIL procenjeno na osnovu Glazgovske koma skale (*GCS pri prijemu u JIL/UC KCV*), *vrsta povrede mozga* (kontuzija, subduralni i epiduralni hematom, traumatska subarahnoidalna hemoragija, difuzna aksonska lezija), podaci o udruženosti teške povrede mozga sa povredom drugih organa i organskih sistema (*udružena/izolovana*);
- *sistemski prediktivni faktori su praćeni u četiri vremenska intervala unutar prvih 24 časa boravka u JIL*. Intervali u trajanju od 6 časova su definisani sa 5 odgovarajućih vremenskih tačaka, u kojima su registrovani navedeni parametri, odnosno 0h, 6h, 12h, 18h i 24h (*nulti, šesti, dvanaesti, osamnaesti i dvadesetčetvrti sat*): sistolni arterijski pritisak (SAP), srednji arterijski pritisak (MAP), primena vazopresora u toku prvih 24 časa hospitalizacije (vazoaktivna potpora), parcijalnog pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>), parcijalnog pritisak ugljen dioksida u arterijskoj krvi (PaCO<sub>2</sub>), pH arterijske krvi, vrednosti glikemije (ŠUK) i telesna temperatura.

Shodno dostupnoj literaturi ali i definisanom cilju ovog istraživanja, navedeni sistemski prediktivni faktori su bili prvenstveno analizirani kao:

- *hipotenzija*, definisana kao SAP<90mmHg, MAP<60mmHg i upotreba vazoaktivne potpore;
- *hiperglikemija*, definisani kao ŠUK >10mmol/l u JIL UC KCV;
- *hipotermija i hipertermija*, definisani kao TT<36<sup>0</sup>C i TT>38<sup>0</sup>C;
- *acidoza*, definisana kao pH arterijske krvi<7,35;
- *hipoksija*, definisana kao PaO<sub>2</sub><60mmHg;
- *hipokapnija*, definisana kao PaCO<sub>2</sub> <35mmHg;



Svi gore navedeni podaci jesu posmatrani i analizirani kao prediktorski faktori tj nezavisne varijable u odnosu na zavisnu varijablu „ishod lečenja“ definisanu kao GOS nakon otpusta povređenih iz JIL i GOS nakon otpusta sa klinike za neurohirurgiju KCV. Navedeni ishod lečenja je bio posmatran dvojako: GOS 1 vs. GOS 2-5 (intrahospitalna smrt/pozitivan ishod) i kao GOS 2-3 vs. GOS 4-5. Takođe, s obzirom da se tokom samog procesa izvođenja studije uočio i značaj nezavisnih posmatranih varijabli ne samo u odnosu na ishod lečenja, nego i na sam tok lečenja, isti je uzet u razmatranje i definisan kroz dužinu boravka povređenih u JIL UC KCV, dužinu boravka na Klinici za neurohirurgiju KCV, odnosno ukupno trajanje hospitalizacije u KCV, kao i otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar.

### 3.1 Statistička analiza

Za opis numeričkih obeležja (kontinuirane varijable) korišćene su aritmetička sredina, standardna devijacija i opseg vrednosti, dok su se atributivna obeležja (kategoričke varijable) opisane kroz procentualne vrednosti i distribuciju frekvencija.

U zavisnosti od prirode podataka, za procenu međusobnog odnosa nezavisnih varijabli korišćene su standardne parametrijske i neparametrijske metode. Studentov t – test je upotrebljen za poređenje kontinuiranih varijabli između dve grupe, dok je za poređenje istih u odnosu na više definisanih grupa ispitanika upotrebljena Fischerova jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). Hi kvadrat test, odnosno Fisher's Exact Test je upotrebljen u analizi kategorijalnih nezavisnih varijabli, dok je za ispitivanje raspodele (distribucije) varijabli kategorijskog tipa korišćen neparametrijski Hi kvadrat test.

U cilju prepoznavanja najboljih prediktora bilo iz grupe demografskih faktora, opštih karakteristika ispitanika ili analiziranih sistemskih prediktivnih faktora u odnosu na tok lečenja definisan kao dužina boravka ispitanika u JIL i ukupna hospitalizacija korišćena je univarijantna, a potom i multivarijantna linearna regresija. U primenjenim modelima multivarijantne linearne regresije dominirao je “enter” odabir prediktora, međutim u slučajevima kada prehodno utvrđeni statistički značajni prediktori u univarijantnoj linearnoj regresiji uključeni u model multivarijantne linearne regresije ne ukazuju na statističku značajnost primenjen je i “backward” odabir prediktora. U slučaju kada je ishodna (zavisna) varijabla definisana kao dihotomna (“ishod lečenja”: umro vs. preživeo ili GOS 2- 3 vs GOS 4 -5) upotrebljen je model univarijantne, a potom i model

multivarijantne binarne logističke regresije. Kategorija zavisne varijable koja je od značaja kodirana je kao 1. Kontinuirane nezavisne varijable, koje su od značaja za posmatranje kao prediktivne u odnosu na postavljen cilj istraživanja (SAP, MAP, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, glikemija, pH arterijske krvi i telesna temperatura), rekodirane su u kategorijalne (hipotenzija / SAP>90mmHg i MAP>60mmHg, hipoksija / PaO<sub>2</sub>>60mmHg, hipokapnija / normokapnija / hiperkapnija, hiperglikemija / ŠUK<8mmol/l / ŠUK 8-10mmol/l, acidoza / pH≥7,35 i hipotermija / normotermija / hipertermija, retrospektivno). Međutim, kako se u preliminarnim statističkim analizama (distribucija frekvencija) nije zadovoljila adekvatna raspodela istih u odnosu na ispitivane zavisne varijable, većina nezavisnih varijabli (izuzev acidoze i vazoaktivne potpore) su uvrštene u modele regresije kao kontinuirane. U slučajevima kada je distribucija frekvencija nezavisnih varijabli (pol ispitanika) u odnosu na kategorijalne zavisne varijable bila odgovarajuća, primenjivao se i univarijantni model multinominalne logističke regresije. Pre testiranja postavljenih hipoteza regresionim analizama, preliminarne statističke analize su uključile proveru multikolinearnosti, ispitivanje interkorelacija (Pearsonov i Spearmanov koeficijent korelacije). Interpretacija rezultata prmenjih regresionih modela je vršena kroz koeficijente regresije, odnosno eksponencijale tih vrednosti – relativni rizik /odnos šansi (količnik verovatnoće) i 95% interval poverenja (Interval Confidence-IC). Statistički značajnim su smatrane vrednosti nivoa značajnosti p<0,05.

Za statističku obradu svih podataka korišćen je softverski paket SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows, verzija 23.

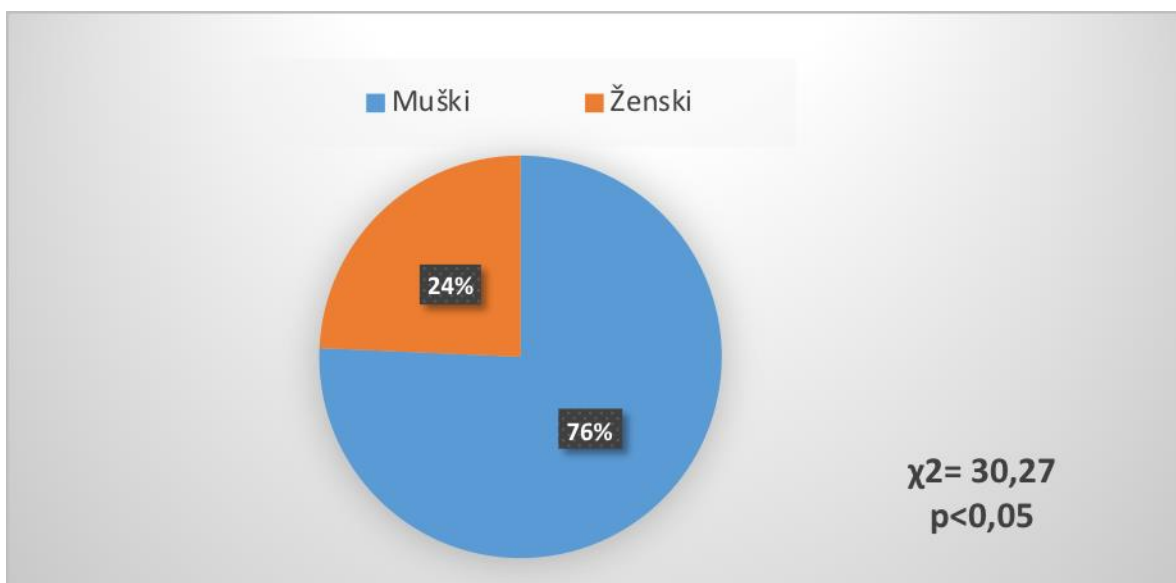
## 4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 115 ispitanika u periodu od 1.01.2014. godine do 1.10.2017. Tokom 2014. godine istraživanja registrovan je 31 ispitanik, 2015. godine registruje se 34 ispitanika, a u 2016. godini 26. Najmanji broj ispitanika u našem uzorku je zabeležen u 2017. godini, odnosno njih 24 uz napomenu da istraživanjem nije obuhvaćena cela godina već samo prvih devet meseci. U JIL UC KCV prosečan broj ispitanika sa TTMO po godini je iznosio 30,6 (Tabela 4.1).

*Tabela 4.1. Ukupan broj ispitanika i distribucija ispitanika na godišnjem nivou u toku istraživanja*

Godina ispitivanja	Broj ispitanika
2014.	31
2015.	34
2016.	26
2017.	24
Prosečan broj ispitanika u odnosu na godinu istraživanja	30,6
Ukupan broj ispitanika	115

U ukupnom uzorku istraživanja od 115 ispitanika, muški pol je bio zastupljen u 75,7%, dok je učestalost za ženski pol iznosio 24,3%. Navedana različita zastupljenost u polovima je bila statistički značajana ( $\chi^2 = 30,27$ ;  $p < 0,05$ ) u korist muškog pola (Grafikon 4.1).



*Grafikon 4.1. Distribucija ispitanika u odnosu na pol*

Prosečna starost ispitanika u uzorku je bila  $52,57 \pm 16,04$  godina. Prosečna starost ispitanika muškog pola bila je  $49 \pm 15,66$  godina, dok je kod žena prosečna starost iznosila  $60,89 \pm 14,51$  godina. Starosna dob kod ženskih ispitanika je bila statistički značajno veća u odnosu na starosnu dob muškaraca ( $t=3,287$ ;  $p<0,01$ ) (Tabela 4.2).

*Tabela 4.2. Starosna dob svih ispitanika u odnosu na polnu strukturu*

Statistički pokazatelji	Starosna dob svih ispitanika	Starosna dob ispitanika muškog pola	Starosna dob ispitanika ženskog pola	t - test
Srednja vrednost	52,57	49,89	60,89	$t=3,287$ $p<0,01$
Standardna devijacija	16,04	15,66	14,51	
Minimum	18,00	18,00	22,00	
Maksimum	75,00	75,00	75,00	

Najčešći uzrok povređivanja u ispitivanoj grupi su bili padovi sa zastupljenošću od 50,4%, zatim povrede nastale u saobraćajnim nezgodama 33,0%. Povrede nastale upotrebom vatrenog oružja u cilju ubistva, odnosno samoubistva su imale udeo od 9,0% u ukupnom uzorku, dok je po 4,3 % bio udeo udarca u glavu, odnosno kod istog broja

povređenih uzrok nije bio poznat .  $\chi^2$  kvadrat testom je utvrđena statističko značajano razlika ( $\chi^2= 140,60$ ;  $p<0,01$ ) u pogledu distribucije učestalosti ispitivanih uzroka povrede (Tabela 4.3).

*Tabela 4.3. Uzroci povreda ispitanika sa TTMO u periodu 2014 – 2017.godine*

Uzrok povrede	N	%	$\chi^2$ test
Pad	58	50,4	$\chi^2= 140,60$ $p<0,01$
Saobraćajna nezgoda	38	33,0	
Pokušaj samoubistva/ubistva vatrenim oružjem	9	8,0	
Udarac u glavu	5	4,3	
Nepoznat uzrok	5	4,3	

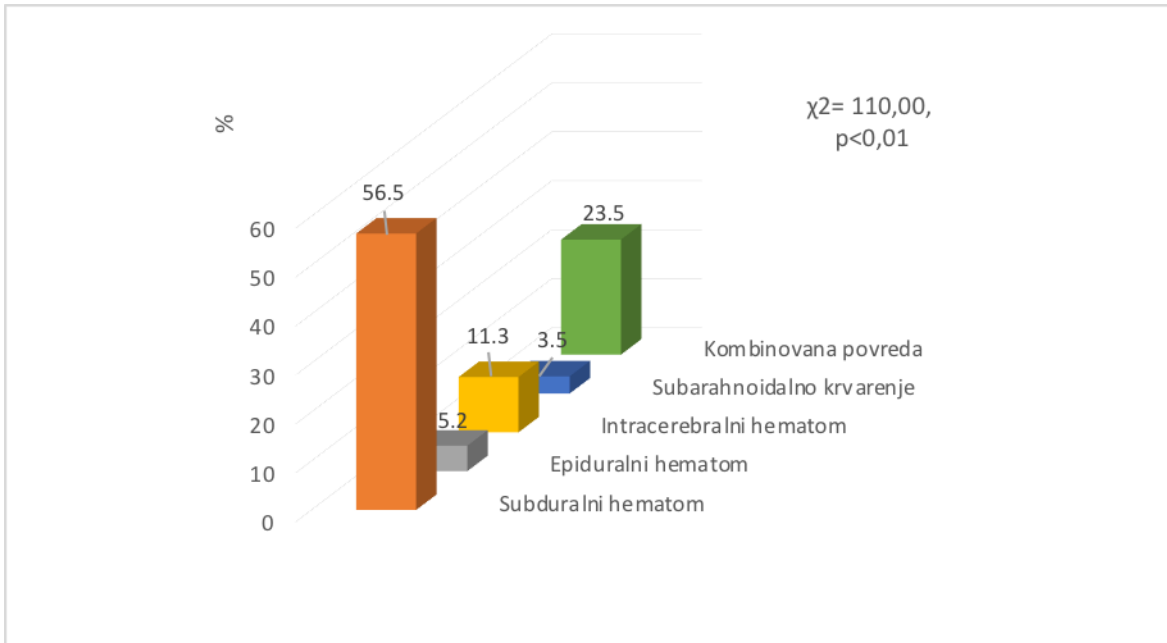
*N – broj ispitanika; % - procenat*

Posmatrajući distribuciju ispitanika ne samo u odnosu na ukupan broj ispitanika nego i u odnosu na starost istih, utvrđena je statistički značajna razlika ( $F=5,256$ ,  $p<0,01$ ). Prosečna starost ispitanika koji su imali saobraćajnu nezgodu ili udarac u glavu je iznosila  $43,86\pm 16,84$  odnosno  $41,80\pm 12,02$ , dok su ispitanici kod kojih je uzrok povrede bio pad bili prosečne starosti od  $57,53\pm 13,11$  godine (Tabela 4.4)

Tabela 4.4. Prosečna starost ispitanika u odnosu na uzrok povrede

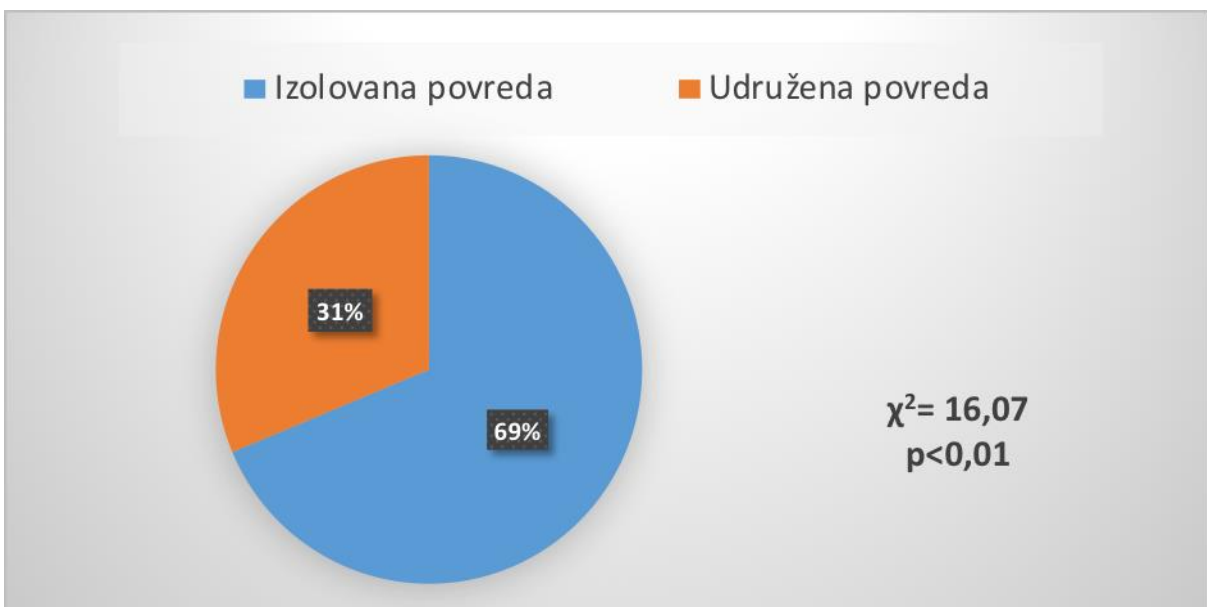
	$\bar{X}$	SD	95% CI		Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	ANOVA	
			donja granica	gornja granica			F	p
pad	57,53	13,11	54,085	60,984	24,00	75,00	5,256	0,000
saobraćajna nezgoda	43,86	16,84	38,332	49,404	18,00	72,00		
tentamen suicidi	63,50	14,15	40,978	86,022	43,00	75,00		
udarac u glavu	41,80	12,02	26,863	56,736	22,00	51,00		
vatreno oružje	55,60	20,15	30,571	80,628	27,00	74,00		
nepoznatog uzroka	60,20	11,56	45,842	74,557	45,00	75,00		

U ukupnom uzorku vodeća dijagnoza povrede mozga je bio subduralni hematoma sa 56,5%, zatim 23,5% mešovita povreda (kontuzija, subarahnoidalno krvarenje i dr), intracerebralni hematoma 11,3%, epiduralni hematoma 5,2% i subarahnoidalno krvarenje sa 3,5% (Grafikon 4.2). U pogledu distribucije učestalosti uzorka povrede u odnosu na ukupan broj ispitanika utvrđena je statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 110,00$ ;  $p < 0,01$ ).



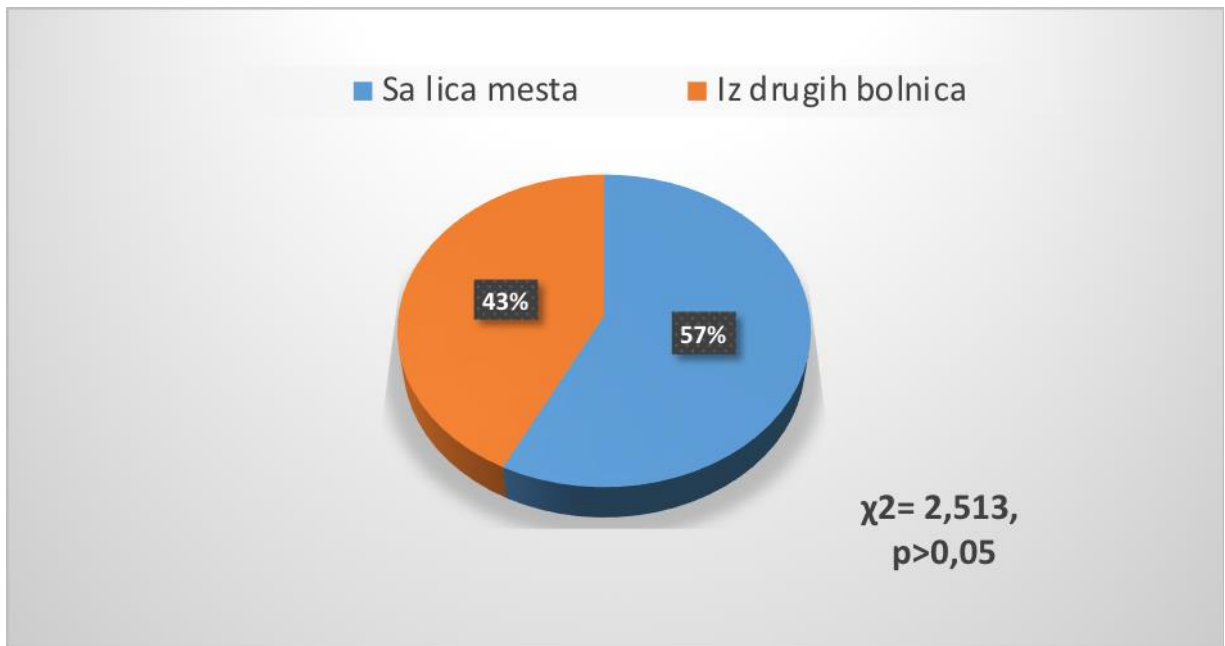
Grafikon 4.2. Vrste povreda mozga svih ispitanika

Najveći broj ispitanika je imao izolovnu povredu mozga njih 79 (68,7%), dok je 36 ispitanika imalo udruženu povredu (31,3%) (Grafikon 4.3). Navedena zastupljenost udruženih odnosno izolovanih je bila statistički značajno različita u ukupnom uzorku ispitanika ( $\chi^2 = 16,07$ ;  $p < 0,01$ ).



Grafikon 4.3. Zastupljenost udruženih i izolovanih povreda

Od ukupnog broja ispitanika 57,4% je transportovano sa lica mesta, odnosno mesta povređivanja dok je 42,6% povređenih ispitanika nakon inicijalnog zbrinjavanja u regionalnoj bolnici upućeno u Urgentni centar KCV-a (Grafikon 4.4). Nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu prehospitalnog transporta ispitanika u Urgentni centar KCV ( $\chi^2= 2,513$ ;  $p>0,05$ ).



*Tabela 4.4. Prehospitalni transport povređenih ispitanika u UC KCV*

Pored teškog traumatskog oštećenja mozga, najviše ispitanika, 25% (devet) je imalo povredu tri organa, odnosno organska sistema sa predominacijom udružene torakalne, maksilo i ortopedske povrede, zatim udružene samo maksilo povrede, 19,4% (6), zatim ortopedske i udružene ortopedske i torakalne 16,6% (6) dok su ostale bile u nešto manjem broju (Tabela 4.5).



Tabela 4.5. Distribucija učestalosti udruženih povrede

Udružene povrede	N	%
Maksilofacijalne	7	19,4
Ortopedske	6	16,6
Torakalne	2	5,6
Ortopedske i urološke	1	2,8
Torakalne i ortopedske	6	16,6
Maksilofacijalne i abdominalne	1	2,8
Maksilofacijalne i ortopedske	2	5,6
Torakalne, maksilofacijalne i ortopedske	9	25,0
Torakalne, abdominalne i ortopedske	1	2,8
Torakalne, maksilofacijalne i abdominalne	1	2,8
Ukupno	36	100,0

*N – broj ispitanika; % - procenat*

Najveći broj ispitanika, njih 23,5% je na prijemu bio procenjen na Glazgovskoj skali kome (GCS) sa ocenom 3, zatim 21,7% ispitanika sa ocenom 4, 18,3% je ocenjeno sa 7. Na GSK sa 5 je ocenjeno 11,3% a ocenu 8 je dobilo 10,4% ispitanika (Tabela 9).  $\chi^2$  kvadrat testom nije utvrđena statistički značajna razliku u distribuciji GCS pri prijemu unutar ispitivanog uzorka istraživanja ( $\chi^2 = 10,061$ ;  $p > 0,05$ ) (Tabela 4.6).

Tabela 4.6. Glazgovska skala kome (GCS) na prijemu u JIL

GCS na prijemu u JIL		N	%	$\chi^2$ test
Ocena	3	27	23,5	$\chi^2 = 10,061$ $p > 0,05$
	4	25	21,7	
	5	13	11,3	
	6	17	14,8	
	7	21	18,3	
	8	12	10,4	
	Ukupno	115	100,0	

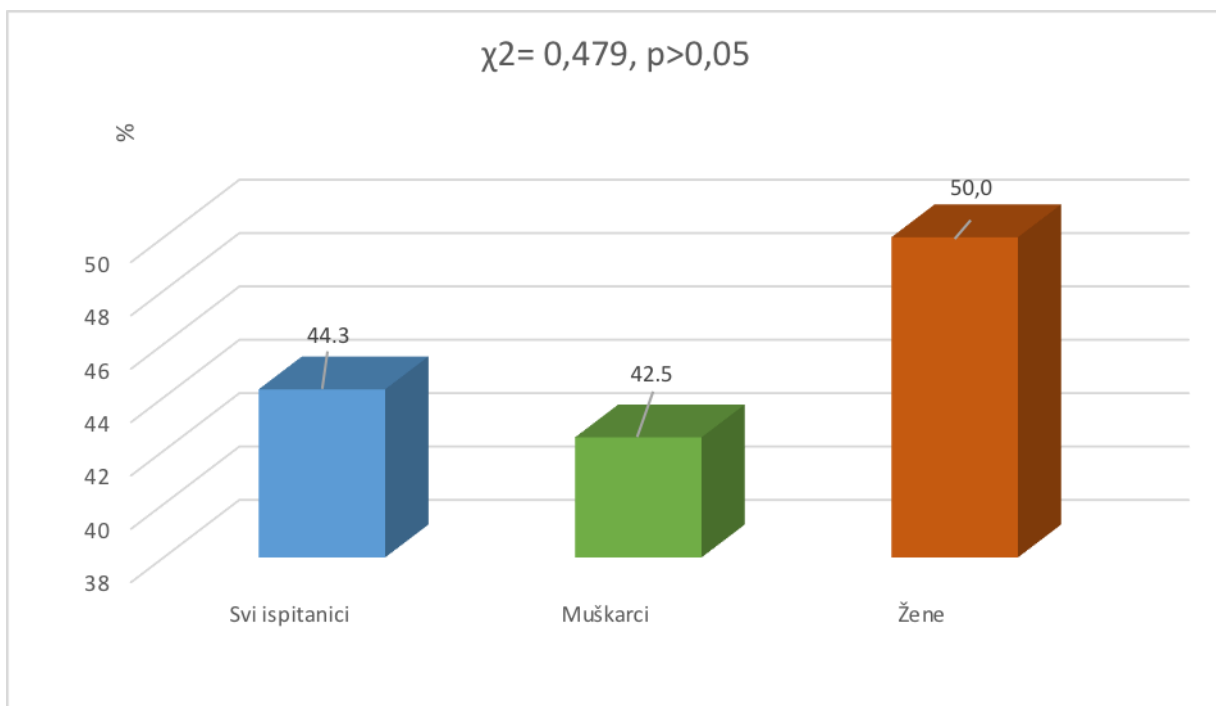
*N* – broj ispitanika; % - procenat

Dužina boravka ispitanika u JIL u proseku je trajala  $9,93 \pm 8,98$  dana, na Klinici za neurohirurgiju  $7,85 \pm 6,96$  dana, dok je ukupna hospitalizacija trajala prosečno  $13,69 \pm 11,27$  dana (Tabela 4.7)

Tabela 4.7. Trajanje hospitalizacije u danima u JIL, Klinici za neurohirurgiju i ukupna dužina boravka ispitanika u KCV

Trajanje hospitalizacije	MIN	MAX	$\bar{X}$	SD
Dužina boravka u JIL	2,00	52,00	9,93	8,98
Dužina boravka na Klinici za neurohirurgiju	1	36	7,85	6,96
Ukupna dužina boravka u KC Vojvodine	2,00	52,00	13,69	11,27

Od ukupnog broja ispitanika preminulo je 44,3%. Od ukupnog broja ispitanika ženskog pola preminulo je 50%, dok je od ukupnog broja muškog pola preminulo 42,5% (Grafikon 4.5). Nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena u odnosu na smrtni ishod ( $\chi^2 = 7,231$ ;  $p > 0,05$ ).



*Grafikon 4.5. Ukupna smrtnost u odnosu na pol ispitanika tokom boravka u JIL*

Najveći broj ispitanika, njih 18,2% je na otpustu iz JIL-a bio procenjen na Glazgovskoj skali kome (GCS) sa 11, zatim 13,6% ispitanika sa ocenom 14, 10,6% je ocenjeno sa 6. Na GCS sa 9, odnosno 10 je ocenjeno 9,1% ispitanika, po 6,1% je dobilo ocenu 4,5, 12 odnosno 15, dok je sa ocenama 7,8 i 13 procenjeno po 4,5% ispitanika. Sa najnižom ocenom 3 je procenjen jedan ispitanik tj. 1,5 %. (Tabela 4.8). Navedena raspodela GCS prilikom otpusata preživelih ispitanika iz JIL nije bila statistički značajno različita ( $\chi^2 = 20,273$ ;  $p > 0,05$ ).

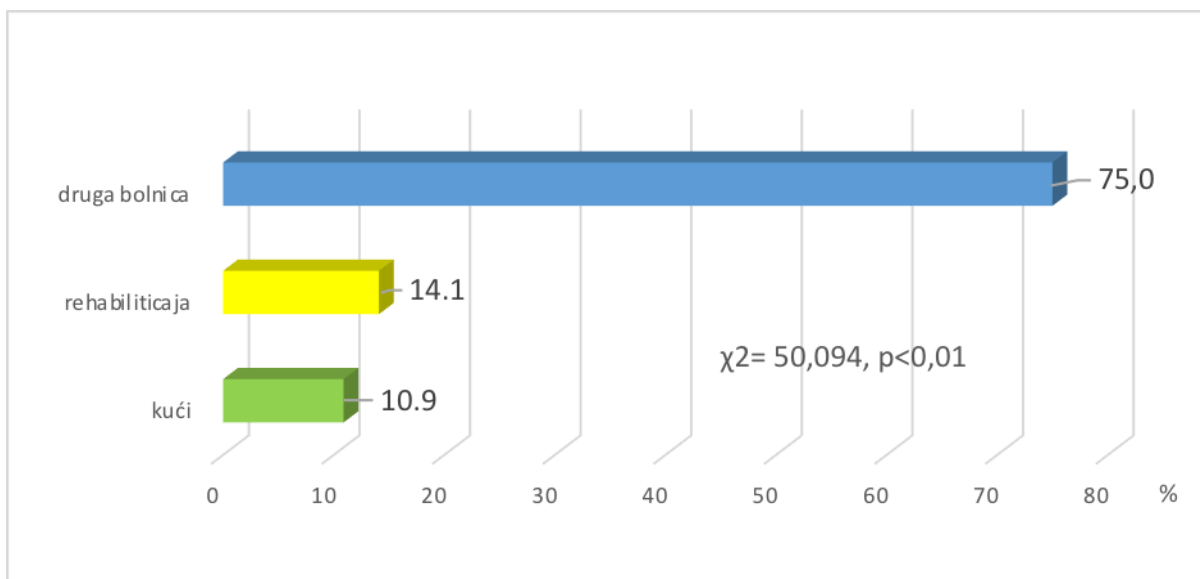
Tabela 4.8. Glazgovska skala kome (GCS) pri otpustu iz JIL-a

GCS pri otpustu iz JIL	N	%	$\chi^2$ test
Ocena	3	1	1,5
	4	4	6,1
	5	4	6,1
	6	7	10,6
	7	3	4,5
	8	3	4,5
	9	6	9,1
	10	6	9,1
	11	12	18,2
	12	4	6,1
	13	3	4,5
	14	9	13,6
	15	4	6,1
	Total	66	100,0

$\chi^2 = 20,273$   
 $p > 0,05$

*N – broj ispitanika; % - procenat*

Od ispitanika koji su preživeli (n=64; 55,7%), najveći procenat njih je dalje lečenje nastavilo u drugoj bolnici (75%), dok je 14,1% upućeno u rehabilitacioni centar a 10,9% na kućno lečenje. (Tabela 14). Navedena raspodela mesta odlaska nakon otpusta među preživelim ispitanicima je bila statistički značajna ( $\chi^2 = 50,094$ ;  $p < 0,01$ ) (Grafikon 4.6).



Grafikon 4.6. Nastavak lečenja ispitanika nakon demisije iz KCV

Uzimajući u obzir GOS na otpustu iz JIL po 20, 9% ispitanika je bilo ocenjeno sa 2 i 3. Ocenu 4 je dobilo 12, 2% ispitanika, dok je 3, 5% ispitanika ocenjeno sa 5, a za 42, 6% ispitanika GOS je iznosio 1 tj. ti ispitanici su umrli (Tabela 4.9). U pogledu distribucije negativnog (GOS 1) i pozitivnog ishoda (GOS 2 - GOS 5) nije utvrđena statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 20,273; p > 0,05$ ). Uzimajući u obzir samo ispitanike koji su imali pozitivan ishod (GOS  $\geq 2$ ), utvrđena je statistički značajana razlika u pogledu raspodela GOS ocena ( $\chi^2 = 16,667; p < 0,01$ ).

Tabela 4.9. Glazgovska skala ishoda (GOS) na otpustu iz JIL

GOS na otpustu iz JIL		N	%	$\chi^2$ test	$\chi^2$ test
Ocena	1	49	42,6	$\chi^2 = 16,667$ $p < 0,01$	$\chi^2 = 1,470$ $p > 0,05$
	2	24	20,9		
	3	24	20,9		
	4	14	12,2		
	5	4	3,5		
Ukupno		115	100,0		

N – broj ispitanika; % - procenat

Prilikom otpusta sa Klinike za neurohirurgiju, odnosno KCV sa GCS 15 je procenjeno 11,5%, najviše ispitanika je procenjeno sa 14 njih 26,9% a najmanje ispitanika 1,9% je dobilo ocenu 7 i 8 odnosno 4 (Tabela 4.10). Raspodela GCS na otpustu sa Klinike za neurohirurgiju/KCV u uzorku ispitanika koji su preživeli je bila statistički značajno različita ( $\chi^2=255,452$ ;  $p<0,01$ ).

*Tabela 4.10. Glazgovska skala kome (GCS) na otpustu sa Klinike za neurohirurgiju, odnosno KCV*

GCS na otpustu sa Klinike za NH, KCV		N	%	$\chi^2$ test
Ocena	15	6	11,5	$\chi^2=255,452$ $p<0,01$
	14	14	26,9	
	13	4	7,7	
	12	5	9,6	
	11	9	17,3	
	10	2	3,8	
	9	2	3,8	
	8	1	1,9	
	7	1	1,9	
	6	5	9,6	
	5	3	5,8	
	4	1	1,9	
	<b>Ukupno</b>	52	100,0	

*N* – broj ispitanika; % – procenat

Najveći procenat ispitanika, 33,3% je ocenjeno sa 3 na GOS, ocenu 4 je dobilo 31,5%, ocenu 2 dobilo je 20,4%, dok je sa ocenom 5 bilo 11,1% ispitanika. Procenat ispitanika sa GOS 1 (smrtni ishod) je iznosio 3,7 (Tabela 4.11). Posmatrajući raspodelu ocena na osnovu GOS-a prilikom otpusta sa Klinike za neurohirurgiju / KCV utvrđena je statistički značajna razlika ( $\chi^2= 15,818$ ;  $p<0,01$ ). U slučaju da se izuzme negativan ishod (GOS 1), nije utvrđena statistički značajna razlika ( $\chi^2= 7,231$ ;  $p>0,05$ ) u pogledu distribucije GOS-a prilikom otpusta sa Klinike za neurohirurgiju / KCV.

*Tabela 4.11. Glazgovska skala ishoda (GOS) pri otpustu sa Klinike za neurohirurgiju, odnosno KCV*

GOS na Klinici		N	%	$\chi^2$ test	$\chi^2$ test
Ocena	1 (umrli)	2	3,7	$\chi^2= 15,818$ $p<0,01$	$\chi^2= 7,231$ $p>0,05$
	2	11	20,4		
	3	18	33,3		
	4	17	31,5		
	5	6	11,1		
ukupno		54	100		

*N – broj ispitanika; % - procenat*

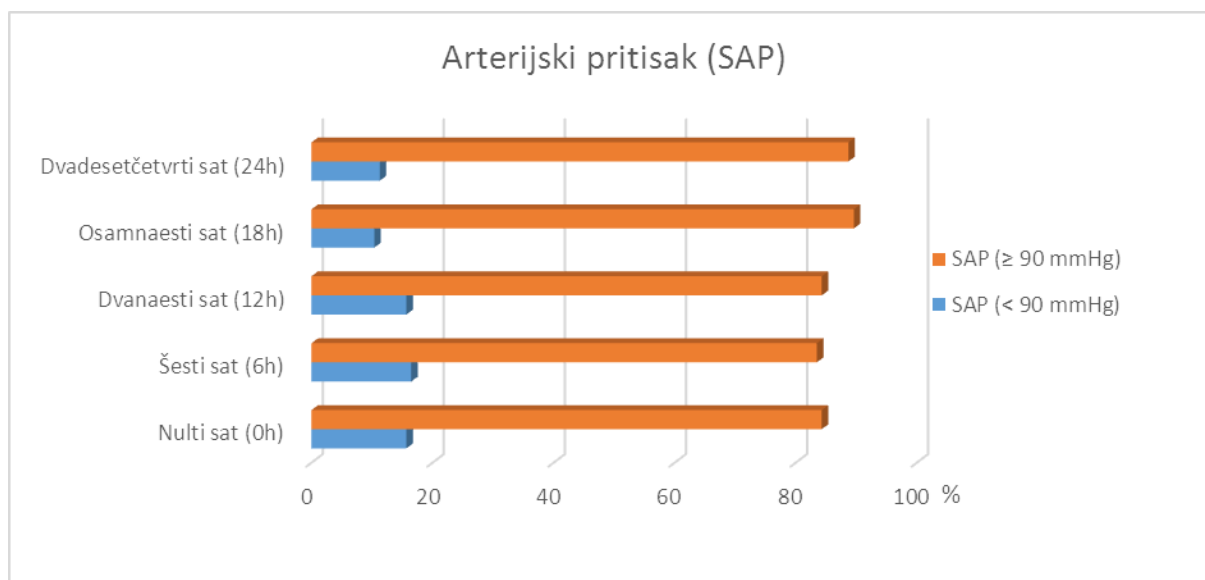
#### 4.1 Ispitivani sistemski faktori predikcije u odnosu na vremenski period od 24 časa u JIL

U nultom satu SAP je bio u interval od 50 mmHg do 220 mmHg, dok je srednja vrednost SAP-a bila  $126,04 \pm 35,33$ . U 6-om satu srednja vrednost SAP-a je bila  $112,95 \pm 24,94$ , u intervalu od 60 mmHg do 210 mmHg. U 12-om satu interval SAP-a je bio od 60 mmHg do 180 mmHg, dok je srednja vrednost bila  $113,52 \pm 23,35$  mmHg. U narednoj vremenskoj tački srednja vrednost SAP-a je bila nešto viša  $118,26 \pm 22,79$  mmHg, dok je interval bio od 60 mmHg do 170 mmHg. U 24-om satu srednja vrednost SAP-a je identična vrednosti u 18-om satu, dok je interval bio nešto širi, odnosno od 50mmHg do 180 mmHg (Tabela 4.12).

Tabela 4.12. Arterijski pritisak (SAP) u svih pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

Arterijski pritisak (SAP)	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nulti sat (0h)	115	50,00	220,00	126,04	35,33
Šesti sat (6h)	115	60,00	210,00	112,95	24,94
Dvanaesti sat (12h)	115	60,00	180,00	113,52	23,35
Osamnaesti sat (18h)	115	60,00	170,00	118,26	22,79
Dvadesetčetvrti sat (24h)	114	50,00	180,00	118,02	25,33

Od ukupnog broja ispitanika u nultom satu (na prijemu) udeo ispitanika kod kojih je SAP bio manji od 90 mmHg je bio 15,7%, u 6-om satu je bio 16,5%, u 12-om satu 15,7% dok se u 18-om satu udeo smanjuje i iznosi 10,4% i u 24-om satu je 11,3% (Grafikon 4.7).



Grafikon 4.7 Distribucija ispitanika u odnosu na SAP < 90 mmHg vs SAP ≥ 90 mmHg u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

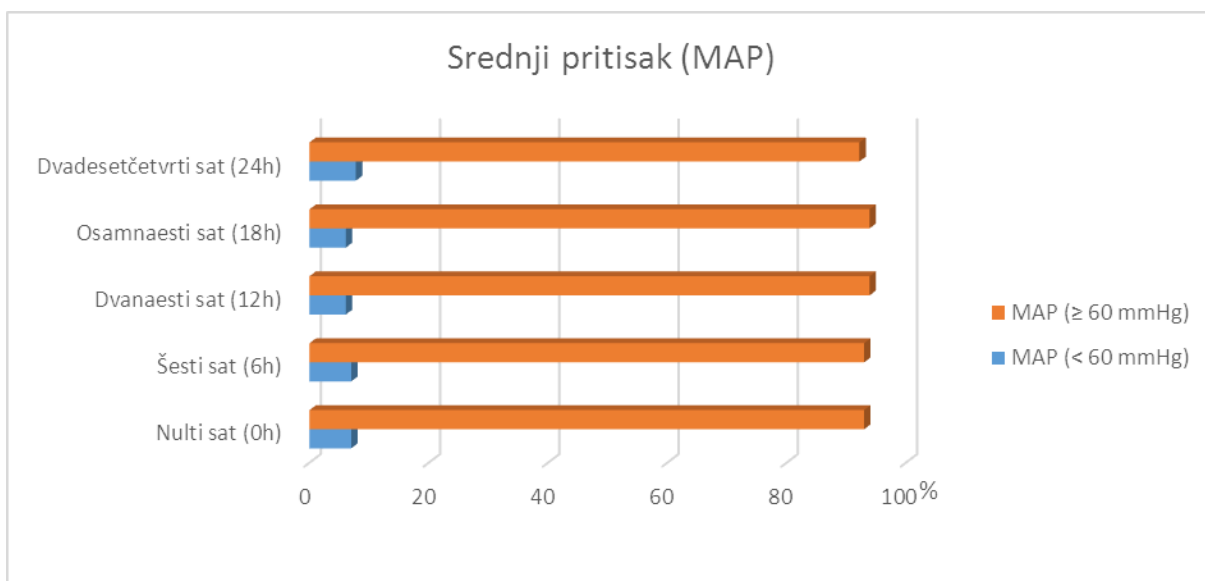


U nultom satu MAP je bio u interval od 37 mmHg do 153 mmHg, dok je srednja vrednost MAP-a bila  $90 \pm 24,34$ . U 6-om satu srednja vrednost MAP-a je bila  $79,93 \pm 15,55$ , u intervalu od 47 mmHg do 143 mmHg. U 12-om satu interval MAP-a je bio od 47 mmHg do 143 mmHg, dok je srednja vrednost bila  $79,72 \pm 14,09$  mmHg. U narednoj vremenskoj tački srednja vrednost MAP-a je bila nešto viša  $87,33 \pm 64,11$  mmHg, dok je interval bio od 47 mmHg do 152 mmHg. U 24-om satu srednja vrednost MAP-a je  $82,36$  mmHg, dok je interval bio od 37 mmHg do 127 mmHg (Tabela 4.13).

*Tabela 4.13. Srednji arterijski pritisak (MAP) u svih pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

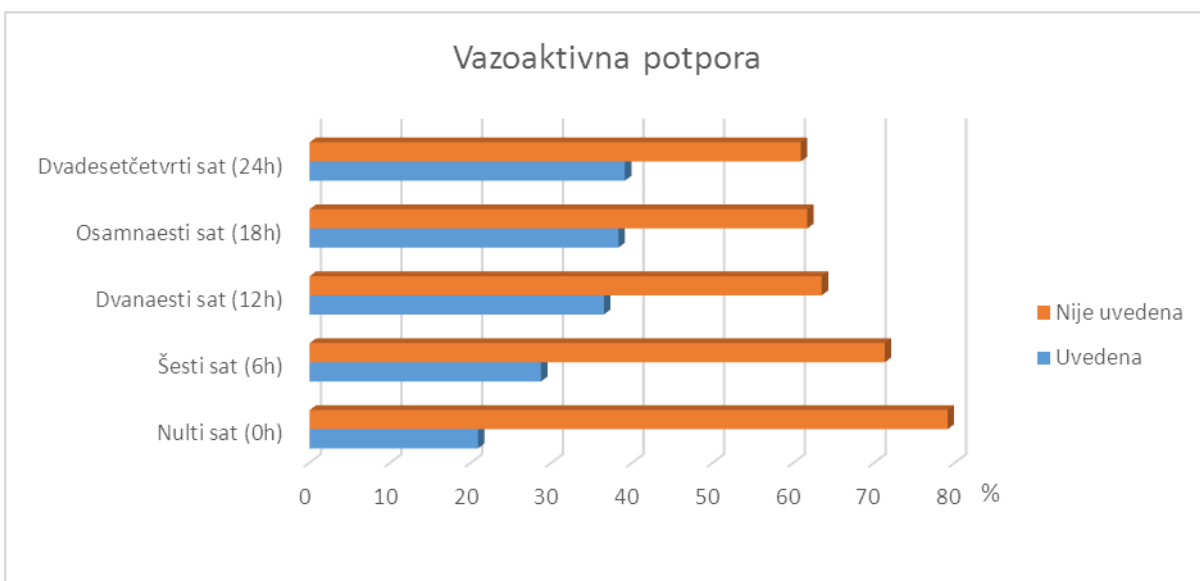
Srednji arterijski pritisak (MAP)	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nulti sat (0h)	115	37,00	153,00	90,00	24,34
Šesti sat (6h)	114	47,00	143,00	79,93	15,55
Dvanaesti sat (12h)	115	47,00	113,00	79,72	14,09
Osamnaesti sat (18h)	115	47,00	152,00	87,33	64,11
Dvadesetčetvrti sat (24h)	114	37,00	127,00	82,36	16,81

Od ukupnog broja ispitanika u 0-tom satu (na prijemu) i 6-om satu udeo ispitanika kod kojih je MAP bio manji od 60 mmHg je bio 7%, u 12-om i 18-om satu 6,1% dok je u 24-om satu 7,8 %. (Grafikon 4.8)



*Grafikon 4.8. Distribucija MAP-a < 90 mmHg među svim ispitanicima istraživanja u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

U nultom satu udeo ispitanika na vazoaktivnoj potpori je bio 20,9%. U narednim vremenskim tačkama se udeo ispitanika na vazoaktivnoj potpori povećavao na 28,7% u 6-om satu, 36,5% u 12-om satu, u 18-om satu 38,3% da bi u 24-om satu udeo iznosio 39,1%. (Grafikon 4.9).



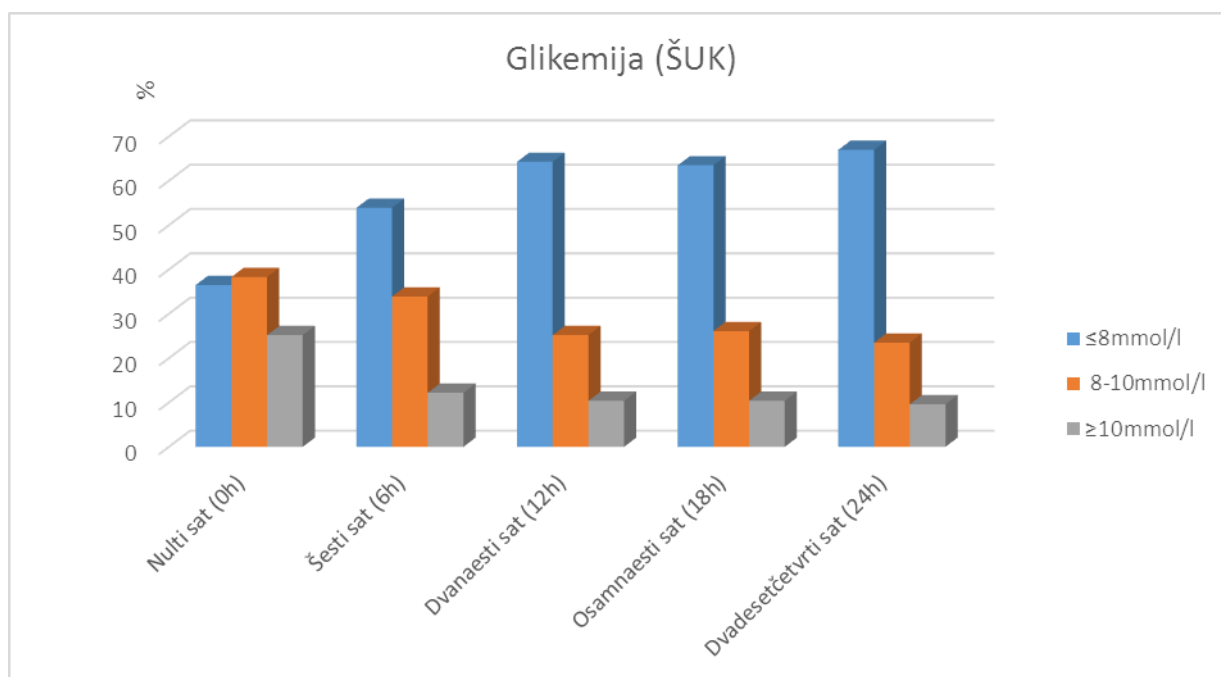
*Grafikon 4.9. Distribucija primene vazoaktivne potpore u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

Vrednosti glikemije na prijemu su se kretale u širokom rasponu od 4,70 do 36 mmol/l, dok je srednja vrednost bila  $9,8 \pm 4,23$  mmol/l. U 6-om satu srednja vrednost glikemije je bila  $8,47 \pm 3,18$  mmol/l, u 12-om satu  $7,90 \pm 2,37$  mmol/l, u 18-om satu  $7,92 \pm 2,44$  mmol/l dok je u 24-om satu bila  $7,69 \pm 2,46$  mmol/l (Tabela 4.14).

*Tabela 4.14. Glikemija u svih pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

Glikemija (ŠUK) ( mmol/l)	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nulti sat (0h)	115	4,70	36,00	9,80	4,23
Šesti sat (6h)	114	4,10	24,60	8,47	3,18
Dvanaesti sat (12h)	115	4,00	15,80	7,90	2,37
Osamnaesti sat (18h)	114	4,30	18,50	7,92	2,44
Dvadesetčetvrti sat (24h)	112	4,80	20,00	7,69	2,46

U nultom satu najveći broj ispitanika njih 38,3% je imao vrednost ŠUK-a u intervalu od 8 do 10 mmol/l, 36,5% ispitanika je imalo ŠUK < 8mmol/l dok je 25,2% imalo vrednost ŠUK-a iznad 10 mmol/l. U 6-om satu udeo ispitanika sa vrednostima ŠUK-a < 8mmol/l raste na 53,9% dok se smanjuje udeo ispitanika sa vrednostima ŠUK > 10mmol/l na 12,2%. U narednim vremenskim tačkama se povećava udeo ispitanika sa vrednostima ŠUK-a < 8mmol/l pa tako u 24 satu iznosi 67% a udeo ispitanika sa vrednostima ŠUK-a > 10mmol/l iznosi 9,6% (Grafikon 4.10).



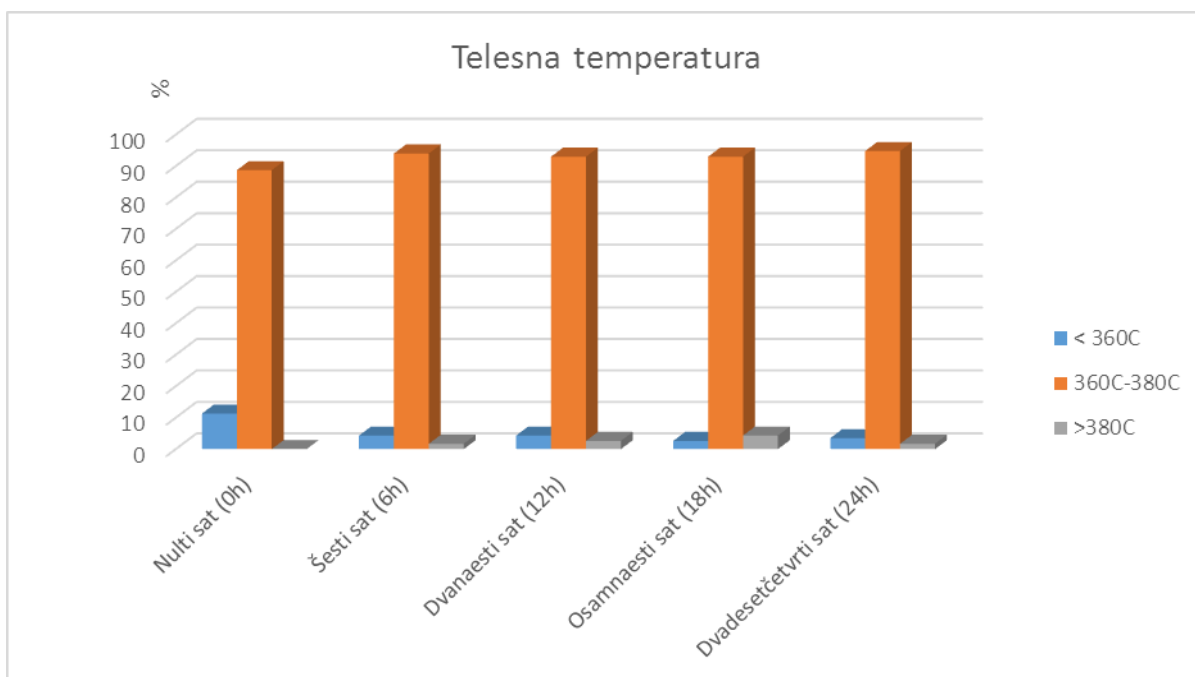
*Grafikon 4.10. Distribucija vrednosti glikemije u odnosu na definisane intervale u svih pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

U nultom satu srednja vrednost telesne temperature kod ispitanika je bila  $36,26 \pm 0,47$  °C, dok je minimalna zabeležena temperature  $34$  °C a maksimalna  $38$  °C. U 6-om satu srednja temperatura raste na  $36,52 \pm 0,49$  °C, kao i minimalna, odnosno maksimalna temperatura. U narednim vremenskim tačkama beleži se dalji porast telesne temperature pa je tako srednja vrednost u 24-om satu iznosila  $36,84 \pm 0,61$  °C, minimalna  $35,5$  °C a maksimalna telesna temperature  $38,4$  °C (Tabela 4.15).

Tabela 4.15. Telesne temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) u svih pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

Telesna temperature ( $^{\circ}\text{C}$ )	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nultom satu (0h)	115	34,00	38,00	36,26	0,47
Šesti sat (6h)	115	35,40	38,50	36,52	0,49
Dvanaesti sat (12h)	115	35,80	39,00	36,63	1,18
Osamnaesti sat (18h)	114	35,50	39,40	36,80	0,66
Dvadesetčetvrti sat (24h)	113	35,50	38,40	36,84	0,61

U 0-om satu 11,3% ispitanika je imalo telesnu temperature manju od  $36^{\circ}\text{C}$ , u 6-om, odnosno 12-om satu 4,3 %, u 18-om satu 2,6%, dok je u 24-om satu udeo iznosio 3,5%. Posmatrajući izmerene vrednosti temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  kod ispitanika u svih pet vremenskih tačaka, zabeležen je najveći broj ispitanika u 18-om satu tj. 4,3 %, dok u 0-om satu ni jedan pacijent nije imao telesnu temperature iznad  $38^{\circ}\text{C}$ . Sa druge strane, broj ispitanika sa izmerenom telesnom temperaturom u opsegu  $36\text{-}38^{\circ}\text{C}$  je iznosio 88,7% u 0-om satu, a najveći procenat se beleži u 24-om satu (94,8%) (Grafikon 4.11).



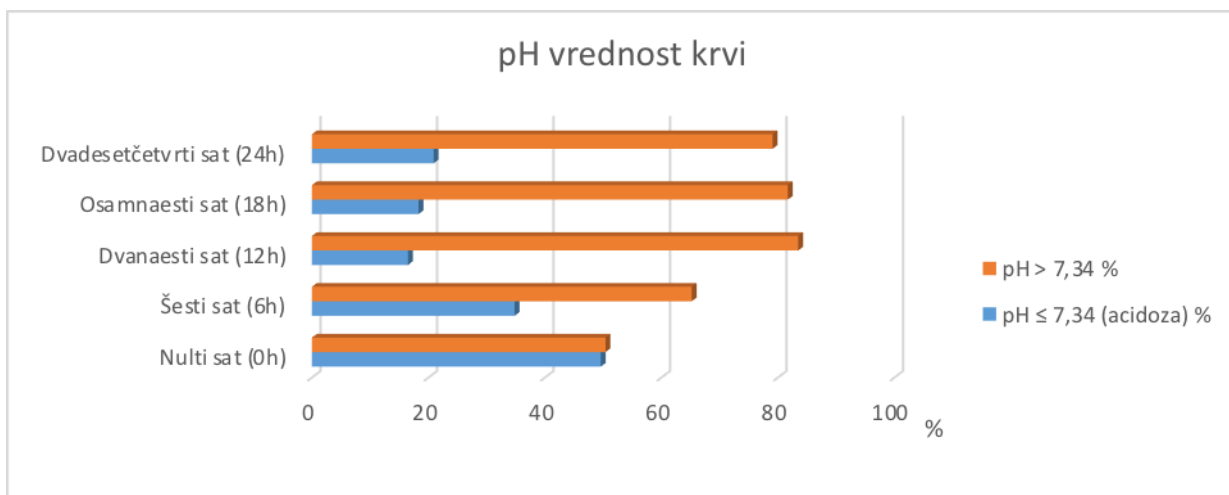
*Grafikon 4.11. Distribucija telesne temperature definisane kao  $< 36^{\circ}\text{C}$ ,  $36\text{-}38^{\circ}\text{C}$  i  $\geq 36^{\circ}\text{C}$  među svim ispitanicima istraživanja u svih pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

Na prijemu (0-om satu) srednja vrednost pH je bila  $7,34 \pm 0,09$  i kretala se u interval od 7,04 do 7,6. U narednim vremenskim tačkama srednja vrednost pH blago raste da bi u 24-om satu iznosila  $7,39 \pm 0,07$  (minimalna 7,17, maksimalna 7,6) (Tabela 4.16)

*Tabela 4.16. pH vrednost krvi kao sistemski faktor predikcije u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa*

pH vrednost krvi	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nulti sat (0h)	115	7,04	7,60	7,34	0,09
Šesti sat (6h)	88	7,06	7,59	7,35	0,08
Dvanaesti sat (12h)	77	7,07	7,60	7,37	0,08
Osamnaesti sat (18h)	67	7,06	7,55	7,38	0,08
Dvadesetčetvrti sat (24h)	101	7,17	7,60	7,39	0,07

U nultom satu udeo ispitanika sa vrednostima pH  $\leq 7,34$  je bio najveći i iznosio je 49,6%. U 6-om satu je bio 34,8%, u 12-om satu 16,5%, dok je u 18-om satu bio 18,3%. Dvadesetčetiri sata po prijemu udeo ispitanika koji imaju pH  $\leq 7,34$  raste na 20,9% (Grafikon 4.12).



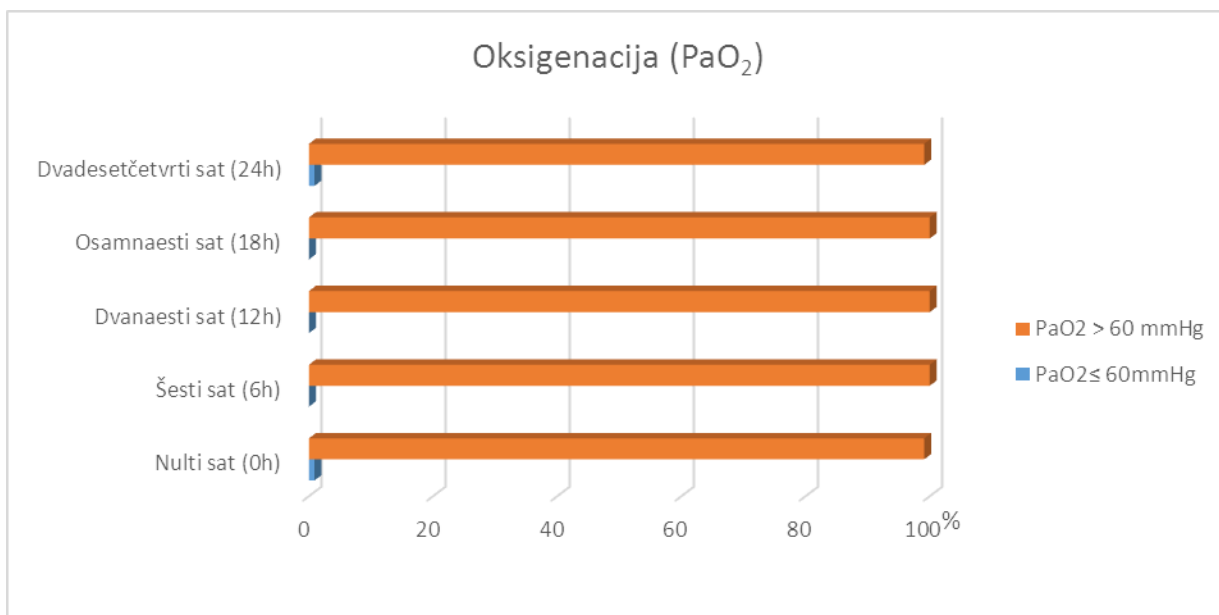
Grafikon 4.12. Distribucija pH vrednosti krvi u pet vremenskih tačaka tokom 24 čas

Srednja vrednost PaO<sub>2</sub> bila u intervalu od 166± 56,93mmHg, koliko je iznosila u 0-om satu, do 144,97±41,46 mmHg u 24-om satu. Najniža vrednost PaO<sub>2</sub> je zabeležena u 24-om satu 59 mmHg a najviša u 0-om satu 323 mmHg (Tabela 4.17).

Tabela 4.17. Vrednosti PaO<sub>2</sub> u istraživanju u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

Oksigenacija (PaO <sub>2</sub> )	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nulti sat (0h)	115	59,60	323,00	166,0	56,93
Šesti sat (6h)	88	69,00	271,00	157,34	40,69
Dvanaesti sat (12h)	77	61,80	268,10	151,32	41,46
Osamnaesti sat (18h)	67	71,00	236,00	151,99	37,21
Dvadesetčetvrti sat (24h)	101	59,00	281,00	144,97	41,46

PaO<sub>2</sub> ≤ 60mmHg se beleži samo u 0,9% slučaja, odnosno kod jednog ispitanika u 0-om, odnosno 24-om satu (Grafikon 4.13).



Grafikon 4.13. Distribucija oksigenacije u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

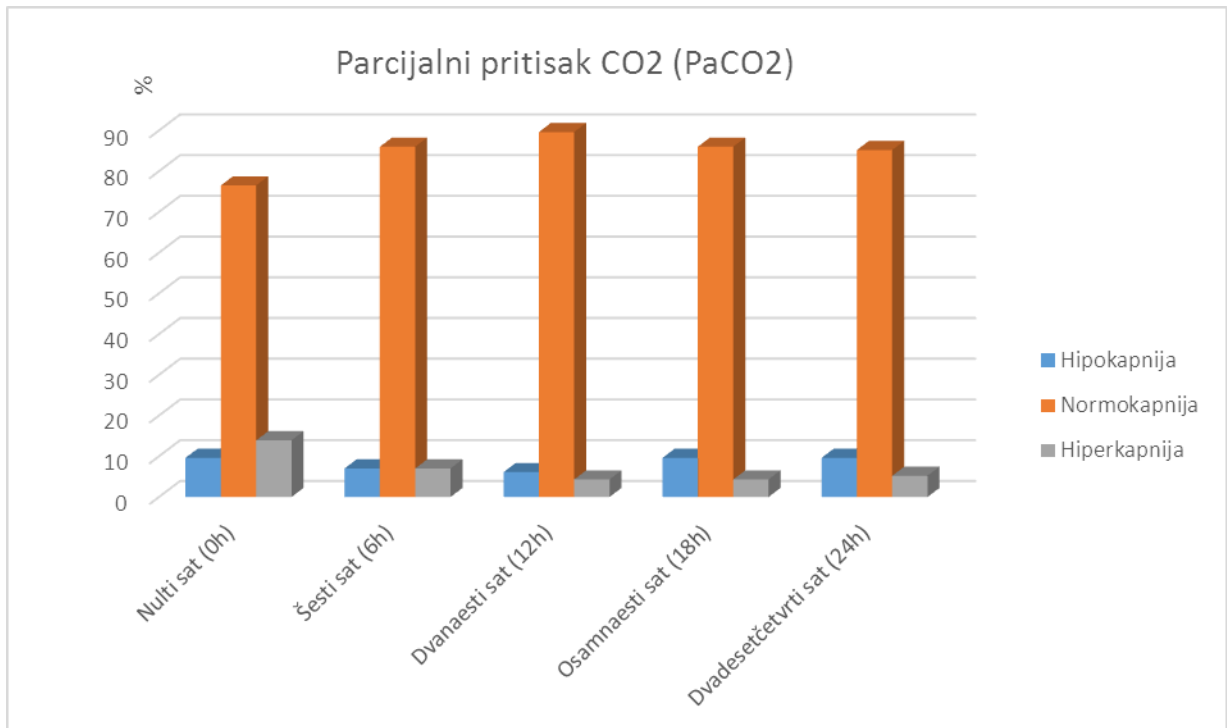
Srednja vrednost PaCO<sub>2</sub> bila u intervalu od 37,90± 8,72 mmHg, koliko je iznosila u 0-om satu, do 36,49±6,58 mmHg u 24-om satu. Najniža vrednost PaCO<sub>2</sub> je zabeležena u 0-om i 24-om satu 19 mmHg a najviša u 0-om satu 83,20 mmHg (Tabela 4.18).

Tabela 4.18. Parcijalni pritisak CO<sub>2</sub> u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

Parcijalni pritisak CO <sub>2</sub> (PaCO <sub>2</sub> )	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Nulti sat (0h)	115	19,00	83,20	37,90	8,72
Šesti sat (6h)	88	21,00	52,20	37,25	6,65
Dvanaesti sat (12h)	77	20,20	50,50	36,82	5,86
Osamnaesti sat (18h)	67	23,00	57,00	36,49	6,58
Dvadesetčetvrti sat (24h)	101	19,00	74,00	36,71	7,48



Srednja vrednost PaCO<sub>2</sub> bila u intervalu od 37,90± 8,72 mmHg, koliko je iznosila u 0-om satu, do 36, 49±6,58 mmHg u 24-om satu. Najniža vrednost PaCO<sub>2</sub> je zabeležena u 0-om i 24-om satu 19 mmHg a najviša u 0-om satu 83,20 mmHg (Grafikon 4.14).



Grafikon 4.14. Parcijalni pritisak CO<sub>2</sub> u pet vremenskih tačaka tokom 24 časa

#### 4.2 Analiza faktora predikcije toka lečenja definisan kroz dužinu boravka ispitanika JIL

Uzimajući u obzir analizirane karakteristike ispitanika na prijemu od značaja za tok lečenja, univarijantnom linearnom regresijom jedino se udruženost povrede (izolovana ili udružena povreda) izdvojila kao statistički značajan ( $p < 0,01$ ) prediktor toka lečenja definisan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL. Broj dana hospitalizacije u JIL se produžava kada su hospitalizovani ispitanici sa udruženom povredom (Tabela 4.19).

Tabela 4.19. Univarijantna analiza prehospitarnih karakteristika u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Pol	-1,430	0,466	-5,305	2,445
Starost	-0,066	0,207	-0,170	0,037
Uzrok povrede	-0,323	0,608	-1,566	0,921
Početno mesto transporta	1,386	0,416	-1,975	4,747
Udruženost povrede	6,639	0,000	3,264	10,014
Vrsta povrede	0,702	0,160	-0,281	1,685
GCS na prijemu	0,380	0,438	-0,588	1,347

*p* – statistička značajnost; *CI* – Interval Poverenja

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa kod obuhvaćenih ispitanika, uzimajući u odnosu na vremensku tačku nulti sat i tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.20).

Tabela 4.20. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 0 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu borvka ispitanika u JIL

	Koeficijent regresije	<i>p</i>	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak-SAP	-0,013	0,499	-58.188	118,654
Srednji pritisak - MAP	0,010	0,820	-0,075	0,094
PaO <sub>2</sub>	-0,021	0,161	-0,050	0,008
PCO <sub>2</sub>	-0,122	0,340	-0,376	0,131
Acidoza	-2,272	0,272	-6,350	1,805
ŠUK	0,329	0,121	-0,088	0,746
Vazoaktivna potpora	2,709	0,344	-2,936	8,354
Telesna temperatura	-1,843	0,303	-5,371	1,685

*p* – statistička značajnost; CI – Interval Poverenja

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, uzimajući u obzir vremensku tačku - 6 h u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.21).

*Tabela 4.21. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 6 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL*

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,028	0,409	-0,095	0,039
Srednji pritisak	-0,086	0,116	-0,193	0,022
PaO <sub>2</sub>	-0,054	0,061	-0,098	0,009
PCO <sub>2</sub>	0,196	0,165	-0,082	0,474
Acidoza	-3,313	0,059	-6,759	0,132
ŠUK	-0,261	0,329	-0,789	0,266
Vazoaktivna potpora	-1,275	0,493	-4,953	2,402
Temperatura	0,530	0,758	-2,863	3,923

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, uzimajući u obzir vremensku tačku- 12 h u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.22).

Tabela 4.22. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku- 12 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu borvka ispitanika u JIL

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,009	0,809	-0,080	0,063
Srednji pritisak	-0,002	0,974	-0,121	0,117
PaO <sub>2</sub>	-0,032	0,171	-0,078	0,014
PCO <sub>2</sub>	0,287	0,081	-0,036	0,611
Acidoza	-2,784	0,219	-7,243	1,675
ŠUK	-0,375	0,291	-1,077	0,326
Vazoaktivna potpora	-0,208	0,905	-3,670	3,254
Temperatura	-2,364	0,567	-10,526	5,799

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 18 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu borvka ispitanika u JIL, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.23).

*Tabela 4.23. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 18 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL*

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,034	0,354	-0,039	0,108
Srednji pritisak	-0,007	0,602	-0,033	0,019
PaO <sub>2</sub>	-0,031	0,307	-0,092	0,029
PCO <sub>2</sub>	0,309	0,073	-0,030	0,647
Acidoza	-3,861	0,075	-8,116	0,393
ŠUK	-0,355	0,309	-1,043	0,333
Vazoaktivna potpora	0,012	0,995	-3,418	3,442
Temperatura	2,326	0,067	-0,170	4,821

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 24 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu boravka ispitanika u JIL, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.24).

Tabela 4.24. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu vremensku tačku- 24 h i tok lečenja iskazan kroz dužinu borvka ispitanika u JIL

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,966	0,200	-0,522	2,454
Srednji pritisak	-2,570	0,249	-6,986	1,845
PaO <sub>2</sub>	-0,034	0,326	-0,102	0,035
PCO <sub>2</sub>	0,084	0,681	-0,324	0,493
Acidoza	-2,970	0,290	-8,529	2,588
ŠUK	-0,372	0,474	-1,402	0,659
Vazoaktivna potpora	3,890	0,133	-1,219	8,998
Temperatura	2,710	0,051	-0,017	5,437

### 4.3 Analiza faktora predikcije toka lečenja definisan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV

Uzimajući u obzir analizirane demografske i opšte karakteristike ispitanika a od značaja za tok lečenja, univarijantnom linearnom regresijom udruženost povrede (izolovana ili udružena povreda) ( $p=0,005$ ) i GCS na otpustu iz JIL ( $p=0,032$ ) su se izdvojili kao varijable koje statistički značajno predviđaju tok lečenja izražen kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV (Tabela 4.25). U konačnom statistički značajnom modelu multivarijantne linearne regresije (ANOVA:  $F=3,345$ ;  $p=0,042$ ;  $R^2=0,096$ ), udruženost povrede (izolovana ili udružena povrede) i GCS na otpustu iz Intenzivne jedinice obajsnile su 9,6% varijanse dužine ukupnog boravka ispitanika u KCV, pri čemu je beta koeficijent GCS na otpustu iz JIL ( $\beta = - 0,807$ ) ostao i dalje statistički značajan ( $p=0,045$ ), za razliku od udruženosti povrede ( $\beta =3,741$ ;  $p>0,05$ ) (Tabela 4.26).

*Tabela 4.25. Univarijantna analiza demografskih i opštih karakteristika ispitanika u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu ukupnog boravka ispitanika u KCV*

	Koeficijent regresije ( $\beta$ )	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Pol	-1,864	0,449	-6,726	2,998
Starost	-0,109	0,097	-0,239	0,020
Uzrok povrede	-0,474	0,548	-2,033	1,086
Početno Mesto transporta	-0,110	0,959	-4,340	4,120
Udruženost povrede	6,266	0,005	1,909	10,623
Vrsta povrede	0,364	0,563	-0,879	1,606
GCS na prijemu	0,768	0,211	-0,441	1,976
GCS na otpustu iz JIL	-0,865	0,032	-1,655	-0,075



Tabela 4.26. Multivarijantna analiza demografskih i opštih karakteristika u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu ukupnog boravka ispitanika u KCV

	Koeficijent regresije ( $\beta$ )	p	95% CI		ANOVA		Durbin-Watson	$R^2$
			donja granica	gornja granica	F	p		
Udruženost povrede	3,741	0,180	-1,774	9,256	3,345	0,042	2,082	0,096
GCS na otpustu iz JIL	-0,807	0,045	-1,596	-0,018				

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, uzimajući u obzir vremensku tačku- 0 h u odnosu na tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p>0,05$ ) (Tabela 4.27)

Tabela 4.27. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku- 0 h i tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,050	0,939	-1,339	1,238
Srednji pritisak	-0,048	0,981	-3,913	3,818
PaO <sub>2</sub>	-0,006	0,807	-0,057	0,044
PCO <sub>2</sub>	-0,111	0,498	-0,435	0,213
Acidoza	-0,761	0,769	-5,881	4,360
ŠUK	0,117	0,656	-0,401	,635
Vazoaktivna potpora	0,458	0,860	-4,689	5,605
Temperatura	-1,910	0,395	-6,344	2,524

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku- 6 h i tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV, ŠUK i PaO<sub>2</sub> su se izdvojili kao varijable koje statistički značajno predviđaju tok lečenja (Tabela 4.28). U konačnom statistički značajnom modelu multivarijantne linerane regresije (ANOVA: F=5,671; p=0,042; R<sup>2</sup>=0,118), ŠUK i PaO<sub>2</sub> izmereni u 6h boravka u JIL objašnjavaju 11,8% varijanse dužine ukupnog boravka ispitanika u KCV, pri čemu je koeficijent ŠUK-a u 6h (β= -0,808) ostao i dalje statistički značajan (p=0,011), za razliku od PaO<sub>2</sub> u 6h (β= - 0,049; p>0,05) (Tabela 4.29).

*Tabela 4.28. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku- 6 h i tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV*

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,026	0,545	-0,058	0,110
Srednji pritisak	-0,025	0,720	-0,161	0,111
PaO <sub>2</sub>	-0,054	0,042	-0,105	-0,002
PCO <sub>2</sub>	0,226	0,164	-0,094	0,546
Acidoza	-1,962	0,376	-6,339	2,415
ŠUK	-0,667	0,045	-1,319	-0,015
Vazoaktivna potpora	0,933	0,690	-3,688	5,554
Temperatura	1,558	0,469	-2,692	5,808

*Tabela 4.29. Multivarijantna analiza sistemskih faktora predikcije registrovanih u 6h u JIL u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu ukupnog boravka ispitanika u KCV*

	Koeficijent regresije (β)	p	95% CI		ANOVA		Durbin-Watson	R <sup>2</sup>
			donja granica	gornja granica	F	p		
ŠUK u 6h	-0,808	0,011	-1,424	-0,192	5,671	0,005	1,997	0,118
PaO <sub>2</sub> u 6h	-0,049	0,055	-0,099	0,001				

Univarijantnom analizom sistemskih prediktivnih faktora u toku 24 časa, uzimajući u obzir vremensku tačku - 12 h u odnosu na tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.30).

*Tabela 4.30. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku- 12 h i tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV*

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,119	0,952	-3,877	4,115
Srednji pritisak	-0,213	0,972	-12,204	11,778
PaO <sub>2</sub>	0,004	0,940	-0,103	0,111
PCO <sub>2</sub>	0,227	0,524	-0,487	0,942
Acidoza	2,273	0,577	-5,880	10,426
ŠUK	0,818	0,355	-0,945	2,580
Vazoaktivna potpora	6,258	0,166	-2,690	15,206
Temperatura	0,702	0,432	-1,061	2,466

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku- 18 h u odnosu na tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV, nije se izdvojio ni jedan statistički značajan prediktor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4.31).

Tabela 4.31. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačk - 18 h i tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,088	0,056	-0,002	1,179
Srednji pritisak	0,006	0,669	-0,026	0,039
PaO <sub>2</sub>	-0,034	0,400	-0,113	0,045
PCO <sub>2</sub>	0,302	0,178	-0,141	0,745
Acidoza	-4,625	0,089	-9,971	0,720
ŠUK	-0,824	0,058	-1,678	0,029
Vazoaktivna potpora	3,078	0,156	-1,188	7,344
Temperatura	2,624	0,101	-0,517	5,766

Univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, uzimajući u obzir vremensku tačku - 24 h u odnosu na tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV, kao statistički značajnim ( $p < 0,05$ ) su se izdvojili sistolni i srednji arterijski pritisak, kao i telesna temperatura (Tabela 4.32), odnosno porast sistalnog tj. srednjeg pritiska i porast telesne temperature prediktuje dužu ukupnu hospitalizaciju. Takođe, sa graničnom statističkom značajnošću su se izdvojile i vrednosti glikemije ( $p = 0,051$ ) (Tabela 4.32). Multivarijantnim linerarnim regresionim modelom (backward) (Tabela 4.33), izuzimajući srednji pritisak zbog multikolineranosti ( $r = 0,941$ ), telesna temperatura sa pozitivnim koeficijentom regresije se izdvojila kao najznačajniji ( $p < 0,05$ ) sistemski prediktivni faktor toka lečenja izražen kroz ukupnu hospitalizaciju.

Tabela 4.32. Univarijantna analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 24 h i tok lečenja iskazan kroz ukupnu dužinu boravka ispitanika u KCV

	Koeficijent regresije	p	95% CI	
			donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,097	0,020	0,016	0,179
Srednji pritisak	0,139	0,027	0,016	0,262
PaO <sub>2</sub>	-0,020	0,457	-0,074	0,034
PCO <sub>2</sub>	0,159	0,294	-0,140	0,45
Acidoza	-1,385	0,595	-6,526	3,756
ŠUK	-0,850	0,051	-1,706	0,006
Vazoaktivna potpora	0,137	0,070	-0,012	0,266
Temperatura	4,096	0,018	0,709	7,483

Tabela 4.33. Multivarijantna linerana regresiona analiza odabranih sistemskih faktora predikcije registrovanih u 24 časa u JIL u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu ukupnog boravka ispitanika u KCV

	Koeficijent regresije ( $\beta$ )	p	95% CI		ANOVA		model: backward; isključen sistolni pritisak	
			donja granica	gornja granica	F	p	Durbin-Watson	R <sup>2</sup>
Temperatura	3,770	0,030	0,378	7,162	4,433	0,014	2,030	0,075
ŠUK	-0,737	0,087	-0,158	0,110				

#### 4.4 Analiza faktora predikcije toka lečenja definisana kroz otpust kući, odgovarajući rehabilitacioni centar ili drugu bolnicu

U slučaju da se tok lečenja posmatra kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar / drugu bolnicu, kao statistički značajan prediktor se izdvojio GCS pri otpustu iz JIL ( $p < 0,05$ ), odnosno sa svakim smanjenjem GCS pri otpustu iz JIL za 1 vrednost verovatnoća odlaska ispitanika u druge bolnice / rehabilitacione centre raste 1,55 puta. Slično se izdvojio i GCS na klinici ( $p < 0,05$ ), tako da sa svakim smanjenjem GCS na klinici za 1 vrednost verovatnoća odlaska ispitanika u druge bolnice ili rehabilitacione centre raste 3,13 puta. Zbog multikolinearnosti između navedena dva prediktora ( $r = 0,686$ ) multivarijanti model nije moguće analizirati (Tabela 4.34).

Tabela 4.34. Analiza demografskih i oprštih karakteristika ispitanika u odnosu na tok lečenja iskazan kroz dužinu ukupnog boravka ispitanika u KCV

		Keficijent regresije	p	OR	95% CI	
					donja granica	gornja granica
Pol	muški	0,232	0,789	1,2262	0,231	6,893
	ženski <sup>a</sup>					
Starost		0,024	0,323	1,024	0,977	1,073
Početno mesto transporta	sa lica mesta druga bolnica <sup>a</sup>	-1,569	0,153	0,208	0,024	1,790
Udruženost porede	udružena izolovana <sup>a</sup>	0,533	0,501	1,705	0,361	8,046
Vrsta povrede						
	Subduralni hematom	-0,534	0,861	0,587	0,063	5,503
	Epiduralni hematom	-1,649	0,270	0,192	0,010	3,610
	Intracerebralni	-0,773	0,596	0,462	0,027	8,019
	SAH	17,945	0,640	0,621	0,031	9,023
	Kombinovane povrede <sup>a</sup>					
GCS na prijemu		-0,431	0,085	0,650	0,398	1,061
GCS na otpustu iz JIL		0,0441	0,023	0,643	0,440	0,941
GCS na Klinici		-1,144	0,035	0,319	0,110	0,925
Uzrok povrede						
	Pad	-18,600	0,998	0,684	0,304	6,840
	Saobraćajana nezgoda	-18,746	0,604	0,725	0,124	7,329
	Ostali uzroci <sup>a</sup>					

<sup>a</sup> Referentna vrednost

U toku 24 časa, uzimajući u obzir svih pet vremenskih tačaka (Tabele 4.35 - 4.39), tokom boravka ispitanika u JIL, primenom univarijantne logističke regresije, nije se

izdvojio ni jedan od analiziranih sistemskih prediktivnih faktora kao statistički značajan ( $p < 0,05$ ) prediktor za tok lečenja posmatran kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar/dругu bolnicu.

*Tabela 4.35. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 0 h i tok lečenja iskazan kroz otpust kući, u odgovarajući rehabilitacioni centar ili drugu bolnicu.*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,039	0,089	1,040	0,994	1,088
Srednji pritisak	0,023	0,166	1,023	0,990	1,058
PaO <sub>2</sub>	-0,011	0,137	0,989	0,974	1,004
PCO <sub>2</sub>	0,292	0,742	1,339	0,237	7,577
Acidoza	0,322	0,152	1,380	0,888	2,143
ŠUK	1,068	0,484	2,910	0,146	58,094
Vazoaktivna potpora	-0,921	0,445	0,398	0,038	4,225
Temperatura	0,039	0,089	1,040	0,994	1,088



Tabela 4.36. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku - 6 h i tok lečenja iskazan kroz kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar / drugu bolnicu.

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,004	0,906	1,005	0,933	1,082
Srednji pritisak	-0,025	0,311	0,975	0,930	1,024
PaO <sub>2</sub>	-0,042	0,054	0,959	0,919	1,001
PCO <sub>2</sub>	-0,152	0,321	0,859	0,636	1,160
Acidoza	-0,098	0,963	0,906	0,014	58,824
ŠUK	0,444	0,357	1,558	0,607	4,002
Vazoaktivna potpora	17,141	0,998	27,021	-*	-*
Temperatura	-1,586	0,375	0,205	0,006	6,781

- \* nemogućnost prikaza zbog strukture podataka.

Tabela 4.37. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 12 i tok lečenja iskazan kroz kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar / drugu bolnicu.

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,011	0,500	0,989	0,957	10,022
Srednji pritisak	-0,019	0,489	0,981	0,922	1,038
PaO <sub>2</sub>	-0,046	0,089	0,955	0,906	1,007
PCO <sub>2</sub>	-0,204	0,171	0,816	0,609	1,092
Acidoza	0,087	0,953	1,091	0,060	19,668
ŠUK	0,877	0,174	2,403	0,678	8,510
Vazoaktivna potpora	1,301	0,236	3,672	0,427	35,596
Temperatura	-0,732	0,396	0,481	0,089	2,606

Tabela 4.38. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, uzimajući u odnosu na vremensku tačku – 18 h i tok lečenja iskazan kroz kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar / drugu bolnicu.

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,071	0,136	0,932	0,849	1,022
Srednji pritisak	-0,021	0,407	0,976	0,935	1,034
PaO <sub>2</sub>	-0,070	0,086	0,932	0,860	1,010
PCO <sub>2</sub>	-0,349	0,127	0,705	0,451	1,104
Acidoza	-0,868	0,633	0,420	0,012	14,739
ŠUK	1,530	0,112	4,618	0,700	30,475
Vazoaktivna potpora	1,301	0,236	3,672	0,427	31,596
Temperatura	-1,559	0,226	0,210	0,017	2,622

Tabela 4.39. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 24 h i tok lečenja iskazan kroz kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar / drugu bolnicu.

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,002	0,136	0,948	0,998	1,020
Srednji pritisak	-0,031	0,191	0,969	0,925	1,016
PaO <sub>2</sub>	-0,024	0,086	0,076	0,976	1,006
PCO <sub>2</sub>	-0,056	0,127	0,411	0,946	1,003
Acidoza	-0,599	0,633	0,670	0,549	1,233
ŠUK	0,428	0,160	1,535	0,844	2,790
Vazoaktivna potpora	0,917	0,236	0,513	2,501	0,161
Temperatura	-0,553	0,226	0,626	0,575	0,062

#### 4.5 Faktori predikcije ishoda lečenja definisan kroz intrahospitalna smrt (GOS 1) i pozitivan ishod (GOS 2 – 5)

Analizirajući odabrane demografske i opšte karakteristike ispitanika u odnosu na ishod lečenja iskazan kroz intrahospitalnu smrt/pozitivan ishod, kao statistički značajni prediktori su se izdvojili godine života (OR=0,971; 95% CI: 0,947 – 0,995;  $p<0,05$ ), mesto transporta (OR=0,429; 95% CI: 0,199 – 0,926;  $p<0,05$ ), i GCS na prijemu (OR=1,314; 95% CI: 1,049 – 1,646;  $p<0,05$ ) i GCS na klinici (OR=72,012; 95% CI: 10,502 – 79,798;  $p<0,01$ ) (Tabela 4.40).

Tabela 4.40. Univarijantne logistička regresiona analiza demografskih i opštih karakteristika ispitanika u odnosu na ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2 - 5

		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					donja granica	gornja granica
POL	Muški	0,301	0,490	1,351	0,575	3,175
	Ženski <sup>a</sup>					
Godine		-0,030	0,018	,971	0,947	0,995
Uzrok povrede						
	pad	-1,317	0,251	0,268	0,028	2,544
	saobraćajna nezgoda	-0,732	0,531	0,481	0,049	4,755
	tentamen suicidi	-22,589	0,999	0,000	0,000	.
	udarac u glavu	-0,981	0,497	0,375	0,022	6,348
	vatreno oružje	-1,792	0,214	0,167	0,010	2,821
	Nepoznati uzrok <sup>a</sup>					
Početno mesto transporta	Sa lica mesta	-0,845	0,031	0,429	0,199	0,926
	Druga bolnica <sup>a</sup>					
Udruženost Povrede	Izolovana	-0,668	0,111	0,513	0,226	1,166
	udružena <sup>a</sup>					
GCS pri prijemu u JIL		0,273	0,017	1,314	1,049	1,646
GCS pri otpustu iz JIL		1,127	0,069	3,087	0,916	10,399
GCS pri otpustu sa KNH		4,277	0,000	72,012	10,502	79,798

<sup>a</sup> referentna vrednost

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom odabranih demografskih i opštih karakteristika ispitanika u odnosu na ishod lečenja posmatran kroz GOS1 vs. GOS 2-5, GCS na Klinici se izdvojio kao statistički zanačajan prediktor ishoda lečenja (OR=50,205; 95% CI: 6,144 – 410,223; p<0,01) (Tabela 4.41).

*Tabela 4.41. Multivarijantna logistička regresiona analiza demografskih i opštih karakteristika ispitanika na prijemu JIL u odnosu na ishod lečenja definisan kroz GOS 1 / GOS 2-5*

		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					donja granica	gornja granica
Godine		-0,059	0,166	0,943	0,868	1,025
Početno mesto transporta	Sa lica mesta	-0,908	0,405	0,403	0,048	3,415
	Druga bolnica <sup>a</sup>					
GCS pri prijemu u JIL		0,180	0,509	1,198	0,701	2,046
GCS pri otpustu sa KNH		3,916	0,000	50,205	6,144	410,223

<sup>a</sup> referentna vrednost

Posmatrajući sistemske faktore predikcije u toku 24 časa, univarijantnom analizom istih u odnosu na vremensku tačku nula sati i ishod lečenja iskazan kroz intrahospitalnu smrt odnosno pozitivan ishod (preživljavanje), kao statistički značajni prediktori izdvojili su se vrednosti ŠUK-a veće od 10 mmol/l (OR=0,240, 95%CI: 0,087-0,662; p<0,01) u odnosu vrednosti ŠUK-a opsega 8-10 mmol/l, kao i upotreba vazoaktivne potpore (OR=0,0,393, 95%CI: 0,155-0,992; p<0,05) (Tabela 4.42). Multivarijantnom logističkom regresijom jeste takođe potvrđena statistički značajna predikcija vrednosti

ŠUK-a veće od 10 mmol/l (OR=0,250, 95%CI: 0,090-0,747; p<0,05) u odnosu vrednosti ŠUK-a opsega 8-10 mmol/l (Tabela 4.43).

*Tabela 4.42. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 0 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,042	0,099	0,959	0,913	1,008
Srednji pritisak	0,054	0,139	1,055	0,983	1,133
PaO <sub>2</sub>	0,005	0,171	1,005	0,998	1,013
PCO <sub>2</sub>	0,001	0,975	1,001	0,944	1,062
Acidoza	-0,026	0,958	0,974	0,369	2,572
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,340	0,456	1,405	0,575	3,428
>10 mmol/l	-1,428	0,006	0,240	0,087	0,662
Vazoaktivna potpora	-0,935	0,048	0,393	0,155	0,992
Temperatura	-0,318	0,499	0,727	0,289	1,832

*Tabela 4.43. Multivarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 0 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,305	0,506	1,356	0,552	3,328
>10 mmol/l	-1,428	0,012	0,259	0,090	0,747
Vazoaktivna potpora	-0,562	0,309	0,570	0,193	1,683
Temperatura	-0,322	0,490	0,725	0,291	1,806

U odnosu na vremensku tačku – 6 h u toku dvadesetčetvoročasavnog boravka ispitanika u JIL, univarijantnom analizom sistemskih faktora predikcije u odnosu na ishod lečenja iskazan kroz intrahospitalnu smrt odnosno pozitivan ishod, sa statističkom značajnošću izdvojile su se vrednosti ŠUK-a opsega 4-8 mmol/l (OR=2,322, 95%CI: 1,009 -5,345;  $p<0,05$ ) spram opsega vrednosti od 8-10 mmol/l. Odnosno ispitanici čija je vrednost ŠUK-a bila u tom opsegu su imali 2,3 puta veću šansu za preživljavanje (pozitivni ishod). Takođe, navedenom analizom i upotreba vazoaktivne potpore (OR=0,395, 95%CI: 0,172 – 0,905;  $p<0,05$ ) kao i vrednosti temperature (OR=2,309, 95%CI: 0,979 - 5,446;  $p<0,05$ ) jesu bile statistički značajni prediktori (Tabela 4.44). Kako se zbog mogućnosti ispitivanja prediktivne sposobnosti temperature, ista posmatrala kao kontinuirana varijabla, navedeni rezultat ukazuje da ispitanici sa porastom telesne temperature u 6 –om satu za jednu jedinicu imaju 2,3 puta veću verovatnoću za pozitivnim ishodom tj preživljavanjem. U pogledu verovatnoće intrahospitalne smrti, ispitanici sa uvedenom vazoaktivnom potporom su imali 2,54 puta veću šansu za smrtni ishod u odnosu na ispitanike bez potpore. Rezultati multivarijantne logističke regresije analiziranih značajnih sistemskih faktora predikcije dobijenih univarijantnom analizom su prikazani u tabeli 4.45.

Tabela 4.44. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 6 h i na ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,107	0,041	1,113	1,004	1,233
Srednji pritisak	-0,200	0,015	0,819	0,697	0,962
PaO <sub>2</sub>	0,003	0,691	1,003	0,988	1,018
PCO <sub>2</sub>	0,057	0,303	1,059	0,950	1,180
Acidoza	-1,310	0,097	0,270	0,057	1,267
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,843	0,048	2,322	1,009	5,345
>10 mmol/l	-21,254	0,998	0,978	0,254	1,526
Vazoaktivna potpora	-0,929	0,028	0,395	0,172	0,905
Temperatura	0,837	0,050	2,309	0,979	5,446

Tabela 4.45. Multilogistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 6 h i na ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,784	0,071	2,191	0,935	5,131
8-10 mmol/l	-21,232	0,998	0,000	-*	-*
Vazoaktivna potpora	-0,278	0,578	0,758	0,285	2,015
Temperatura	0,806	0,110	2,239	0,832	6,020

- \* nemogućnost prikaza zbog strukture podataka.



Univarijantnom logističkom regresionom analizom sistemskih faktora predikcije registrovanih u vremenskoj tački – 12 h prvih 24 časa boravka ispitanika u JIL, posmatrano u odnosu na ishod lečenja definisan kroz interhospitalnu smrt odnosno pozitivan ishod (Tabela 4.46), takođe su se izdvojili vrednosti ŠUK-a opsega 4-8 mmol/l (OR=2,412, 95%CI: 1,004 -5,793; p<0,05) spram opsega vrednosti od 8-10 mmol/l, upotreba vazoaktivne potpore (OR=0,321, 95%CI: 0,146 – 0,705; p<0,05) kao i vrednosti temperature (OR=2,577, 95%CI: 1,249 -5,318; p<0,05). Naime, ispitanici čija je vrednost ŠUK-a u 12-om satu bila do 8 mmol/l (4-8 mmol/l) su imali 2,4 puta veću šansu za preživljavanjem, dok je šansa za pozitivnim ishodom rasla 2,6 puta sa svakim porastom telesne temperature za jednu jedinicu. Sa druge strane, veću verovatnoću u pogledu smrtnog ishoda imaju ispitanici sa uvedenom vazoaktivnom potporom čak 3 puta veću nego ispitanici bez potpore (Tabela 4.47). Multivarijantnom logističkom regresionom analizom navedeni rezultati jesu potvrđeni u pogledu telesne temperature (OR=2,475, 95%CI: 1,181 -5,189; p<0,05) (Tabela 61).

*Tabela 4.46. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku –12 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,011	0,798	1,011	0,930	1,099
Srednji pritisak	-0,005	0,941	0,995	0,869	1,139
PaO <sub>2</sub>	0,006	0,397	1,006	0,992	1,020
PCO <sub>2</sub>	0,089	0,097	1,093	0,984	1,215
Acidoza	-1,327	0,050	0,265	0,070	1,002
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,881	0,049	2,412	1,004	5,793
8-10 mmol/l	-1,402	0,103	0,246	0,046	1,328
Vazoaktivna potpora	-1,138	0,005	0,321	0,146	0,705
Temperatura	0,947	0,010	2,577	1,249	5,318

Tabela 4.47. Multivarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 12 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,660	0,155	1,935	0,779	4,811
8-10 mmol/l	-1,721	0,064	0,179	0,029	1,104
Vazoaktivna potpora	-0,609	0,171	0,544	0,228	1,300
Temperatura	0,906	0,016	2,475	1,181	5,189

Slično prethodnom, u posmatranoj vremenskoj tački 18 h tokom prvog dana boravka ispitanika u JIL, sa statističkom značajnošću u pogledu predikcije intrahospitalne smrti odnosno pozitivnog ishoda su se takođe izdvojili vrednosti ŠUK-a opsega 4-8 mmol/l (OR=2,364, 95%CI: 0,994 -5,623; p=0,052) spram opsega vrednosti od 8-10 mmol/l, upotreba vazoaktivne potpore (OR=0,274, 95%CI: 0,124 – 0,603; p<0,05), vrednosti temperature (OR=2,005, 95%CI: 1,052 -3,823; p<0,05) ali i srednji pritisak (OR=1,034, 95%CI: 1,005-1,063; p<0,05) (Tabela 4.48). Naime, sa povećanjem MAP-a za jednu jedinicu, odnosno 1 mmHg u posmatranoj vremenskoj tački raste i šansa za preživljavanje 1,03 puta. U tabela 4.49 su prikazani rezultati multivarijantne logističke regresione analize opisanih sistemskih prediktivnih faktora registrovanih u vremenskoj tački 18h u toku 24-časovnog boravka ispitanika u JIL.

Tabela 4.48. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 18 h i na ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,014	0,092	1,015	0,998	1,032
Srednji pritisak	0,033	0,023	1,034	1,005	1,063
PaO <sub>2</sub>	0,012	0,124	1,012	0,997	1,028
PCO <sub>2</sub>	0,086	0,071	1,090	0,993	1,197
Acidoza	-,932	0,169	0,394	0,104	1,484
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,860	0,052	2,364	0,994	5,623
>10 mmol/l	-0,425	0,552	0,654	0,161	2,653
Vazoaktivna potpora	-1,295	0,001	0,274	0,124	0,603
Temperatura	0,696	0,035	2,005	1,052	3,823

Tabela 4.49. Multivarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 18 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Srednji pritisak	0,019	0,230	1,019	0,988	1,051
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,709	0,139	2,032	0,795	5,194
8-11 mmol/l	-0,037	0,962	0,964	0,214	4,335
Vazoaktivna potpora	-0,990	0,020	0,371	0,161	0,857
Temperatura	0,427	0,202	1,533	0,795	2,953

Na kraju 24-časovnog boravka ispitanika u JIL (Tabela 64), od registrovanih sistemskih faktora predikcije sa statističkom značajnošću su se univarijantnom logističkom regresionom analizom ponovo izdvojili MAP (OR=1,048, 95%CI: 1,020 - 1,077; p<0,01) odnosno SAP (OR=1,032, 95%CI: 1,014 - 1,051; p<0,01), zatim upotreba vazoaktivne potpore (OR=0,244, 95%CI: 0,096 – 0,479; p<0,01), vrednosti glikemije veće od 10 mmol/l (OR=0,206, 95%CI: 0,037 – 0,929; p=0,05) i vrednosti telesne temperature ispitanika (OR=2,118 , 95%CI: 1,097 – 4,091; p<0,05), tako da veću šansu za preživljavanjem imaju ispitanici sa svakim porastom arterijskog pritiska i telesne temperature za jednu jedinicu, dok šansa za smrtni ishod jeste veća kod ispitanika čije se vrednosti glikemije nalaze iznad 10 mmol/l u odnosu na ispitanike čija je vrednost opsega 8-10 mmol/l (Tabela 4.50). U multivarijantnom statističkom regresionom modelu upotrebe vazoaktivne potpore i srednji pritisak ostaju statistički značajne (p<0,05) (Tabela 4.51).

*Tabela 4.50. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku –24 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,032	0,001	1,032	1,014	1,051
Srednji pritisak	0,047	0,001	1,048	1,020	1,077
PaO <sub>2</sub>	0,007	0,288	1,007	0,994	1,019
PCO <sub>2</sub>	,030	0,384	1,031	0,963	1,103
Acidoza	-0,512	0,398	0,600	0,183	1,965
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,430	0,341	1,537	0,635	3,722
>10 mmol/l	-1,578	0,050	0,206	0,037	0,929
Vazoaktivna potpora	-1,540	0,000	0,214	0,096	0,479
Temperatura	0,751	0,025	2,118	1,097	4,091

Tabela 4.51. Multivarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 24 h i ishod lečenja definisan kroz GOS 1 vs. GOS 2-5

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Srednji pritisak	0,034	0,036	1,034	1,002	1,067
ŠUK					
4-8 mmol/l	0,132	0,799	1,141	0,413	3,153
8-11 mmol/l	-1,690	0,077	0,185	0,028	1,197
Vazoaktivna potpora	-0,950	0,048	0,387	0,151	0,991
Temperatura	0,295	0,428	1,343	0,648	2,784

#### 4.6 Faktori predikcije lečenja definisani kao GOS nakon otpusta iz JIL

S obzirom da univarijantnom logističkom regresijom, pol kao ispitivani demografski prediktor nije pokazao statistički značajnu povezanost sa ishodom lečenja iskazanim kroz GOS nakon 24-tvoro časovnog boravka u JIL, primenjena je multinominalna logistička regresija (Tabela 4.52). Utvrđeno je da 14 puta veću šansu za ishod GOS 5 nego ishod GOS 2 imaju žene (OR=0,067; 95%CI: 0,005 – 0,816).

Tabela 4.52. Pol kao faktor predikcije ishoda lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta iz JIL

POL		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					Donja granica	gornja granica
GOS 3	Muški	-0,511	0,480	0,600	0,146	2,473
	Ženski <sup>a</sup>					
GOS 4	Muški	0,956	0,415	2,600	0,261	25,929
	Ženski <sup>a</sup>					
GOS 5	Muški	-2,708	0,034	0,067	0,005	0,816
	Ženski <sup>a</sup>					

GOS 2<sup>a</sup> i Ženski<sup>a</sup> – referentne vrednosti

Od obuhvaćenih preostalih demografskih karakteristika kao i registrovanih karakteristika na prijemu ispitanika (Tabela 4.53) u odnosu na ishod lečenja (GOS u JIL), univarijantnom logističkom regresijom izdvojili su se starost (OR=0,954; 95%CI: 0,919 – 0,991;  $p<0,05$ ), vrsta povrede (OR=14,00; 95%CI: 1,057 – 185,49;  $p<0,05$ ) i vrednosti GCS registrovanih pri prijemu ispitanika (OR=1,87; 95%CI: 1,22 – 2,87;  $p<0,01$ ). Odnosno, što su ispitanici mlađi to imaju 1,04 puta veću šansu za ishod GOS 4 i 5 nego GOS 2 i 3; 14 puta je veća šansa da je ishod GOS 4 i 5 nego GOS 2 i 3 kod ispitanika koji imaju epiduralni hematoma u odnosu na ispitanike sa mešovitom povredom; 1,87 puta veću šansu za boljim ishodom (GOS 4 i 5) nego lošijim (GOS 2 i 3) imaju ispitanici koji imaju veći GCS na prijemu, tj kod svakog ispitanika kada bi se GCS povećao za 1 jedinicu šansa ili verovatnoća za boljim ishodom nego lošijim bi porasla 1,87 puta.

Tabela 4.53. Demografski parametri i opšte karakteristike ispitanika na prijemu u odnosu na GOS nakon otpusta iz JIL

		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					donja granica	gornja granica
Godine		-0,047	0,015	0,954	0,919	0,991
Uzrok povrede						
	pad	0,154	0,846	1,167	0,247	5,502
	saobraćajna nezgoda	-0,588	0,490	0,556	0,105	2,944
	Ostali uzroci <sup>a</sup>					
Početno mesto transporta	Sa lica mesta					
	Druga bolnica <sup>a</sup>	0,390	0,483	1,477	0,497	4,391
Udruženost Povrede	Izolovana					
	udružena <sup>a</sup>	0,182	0,754	1,200	0,383	3,756
Vrsta povrede	subduralni hematom	0,480	0,306	1,235	0,658	4,251
	Epiduralni hematom	2,639	0,519	1,615	0,375	6,951
	Intracerebralni	1,253	0,045	14,000	1,057	185,492
	SAH	-19,662	0,208	3,500	0,499	24,558
	Kombinovane povrede <sup>a</sup>					
GCS Prijem		0,628	0,004	1,874	1,223	2,872
GCS Intenziva Otpust		17,676	0,992	47487951,978	0,000	.

<sup>a</sup> – referentne vrednosti

Multivarijantnom logističkom regresijom, rezultati takođe potvrđuju statistički značajnu ( $p < 0,05$ ) povezanost starosti, vrste povrede i GCS na prijemu sa ishodom lečenja definisanim kroz GOS nakon otpusta iz JIL (Tabela 4.54).

Tabela 4.54. Analiza demografskih faktora i opštih karaktersitika ispitanika registrovanih na prijemu multivarijantnom binarnom logističkom regresijom

		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					donja granica	gornja granica
Godine		-0,054	0,018	0,947	0,905	0,991
Vrsta povrede	subduralni hematom	0,890	0,308	2,434	0,439	13,484
	Epiduralni hematom	2,632	0,073	13,902	0,780	247,705
	Intracerebralni	1,762	0,155	5,825	0,514	65,977
	SAH	-20,306	0,425	0,365	0,296	24,357
	Kombinovane povrede <sup>a</sup>					
GCS Prijem		0,726	0,004	2,066	1,258	3,393

Uzimajući u obzir analizirane sistemske faktore predikcije u odnosu na ishod lečenja - GOS nakon 24-tvoro časovnog boravka u JIL, registrovanih u pet vremskih tačaka, u univarijantnom logističkom modelu izdvojili su se ŠUK u nultom satu (OR=0,602; 95%CI: 0,409-0,886;  $p=0,01$ ) (Tabela 4.55), ŠUK u šestom satu (OR=0,645; 95%CI:0,430-0,968;  $p < 0,05$ ) i telesna temperatura u šestom satu (OR=4,37; 95%CI: 1,258-15,178;  $p < 0,05$ ) (Tabela 4.55), ŠUK u 12-om satu (OR=0,552; 95%CI: 0,341 – 0,893;  $p < 0,05$ ) (Tabela 72), ŠUK u 18-om satu (OR=0,526; 95%CI: 0,298 – 0,930;  $p < 0,05$ ) (Tabela 73), kao i ŠUK u 24-om satu (OR=0,593; 95%CI: 0,366 – 0,961;  $p < 0,05$ ) (Tabela 74).



Ostali sistemski prediktivni faktori posmatrani u svih pet vremenskih tačkaka prvog dana boravka u JIL nisu bili statistički značajni (Tabele od 4.55 do 4.59).

*Tabela 4.55. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 0 h i ishoda lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta iz JIL*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,014	0,759	1,014	0,926	1,111
Srednji pritisak	-0,024	0,710	0,976	0,859	1,109
PaO <sub>2</sub>	0,001	0,839	1,001	0,990	1,013
PCO <sub>2</sub>	0,080	0,191	1,083	0,961	1,221
Acidoza	-0,526	0,509	0,591	0,124	2,812
ŠUK	-0,507	0,010	0,602	0,409	0,886
Vazoaktivna potpora	1,483	0,207	4,408	0,441	44,058
Temperatura	-1,246	0,131	0,288	0,057	1,450

Tabela 4.56. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 6 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta iz JIL

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja Granica	gornja granica
Sistolni pritisak	-0,017	0,843	0,984	0,835	1,158
Srednji pritisak	0,101	0,492	1,106	0,829	1,475
PaO <sub>2</sub>	0,028	0,110	1,028	0,994	1,064
PCO <sub>2</sub>	0,276	0,079	1,318	0,968	1,794
Acidoza	-2,579	0,115	0,076	0,003	1,874
ŠUK	-0,439	0,034	0,645	0,430	0,968
Vazoaktivna potpora	2,875	0,078	17,733	1,107	23,976
Temperatura	1,475	0,020	4,369	1,258	15,178

Tabela 4.57. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 12 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta iz JIL

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,016	0,403	1,016	0,978	1,056
Srednji pritisak	0,213	0,324	1,142	0,785	1,356
PaO <sub>2</sub>	0,002	0,817	1,002	0,982	1,023
PCO <sub>2</sub>	-0,059	0,496	0,943	0,797	1,116
Acidoza	0,857	0,468	2,356	0,233	23,840
ŠUK	-0,594	0,015	0,552	0,341	0,893
Vazoaktivna potpora	0,864	0,416	2,372	0,296	19,018
Temperatura	0,195	0,794	1,215	0,281	5,248

Tabela 4.58. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 18 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta iz JIL

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,147	0,066	1,158	0,990	1,355
Srednji pritisak	-0,162	0,130	0,850	0,689	1,049
PaO <sub>2</sub>	-0,008	0,567	0,992	0,964	1,021
PCO <sub>2</sub>	-0,090	0,461	0,914	0,720	1,161
Acidoza	-0,592	0,688	0,553	0,031	9,886
ŠUK	-0,642	0,027	0,526	0,298	0,930
Vazoaktivna potpora	-0,079	0,944	0,924	0,103	8,310
Temperatura	0,675	0,560	1,963	0,203	18,999

Tabela 4.59. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 24 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon demisije iz JIL

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,080	0,134	1,083	0,976	1,203
Srednji pritisak	-0,046	0,528	0,955	0,828	1,102
PaO <sub>2</sub>	-0,004	0,662	0,996	0,976	1,015
PCO <sub>2</sub>	0,045	0,457	1,046	0,929	1,179
Acidoza	0,836	0,418	2,307	0,306	17,416
ŠUK	-0,523	0,034	0,593	0,366	0,961
Vazoaktivna potpora	0,071	0,946	1,074	0,136	8,452
Temperatura	0,056	0,937	1,058	0,258	4,334

#### 4.7 Faktori predikcije ishoda lečenja definisani kao GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju

Ispitujući demografske karakteristike kao i one karakteristike ispitanika koje su od značaja za ispitanike sa TTMO (Tabela 4.60), univarijantnom logističkom regresijom kao statistički značajnim prediktorima ishoda lečenja izraženim kroz GOS nakon demisije sa Klinike neurohirurgiju KCV, su se izdvojili starost (OR=0,963; 95%CI: 0,930 – 0,997;  $p<0,05$ ), vrednosti GCS-a na prijemu (OR=2,16; 95%CI: 1,507 – 4,527;  $p<0,01$ ) i GCS nakon demisije iz Jedinice intenzivne terapije (OR=2,28; 95%CI: 1,469 – 3,549;  $p<0,01$ ).

Tabela 4.60. Univarijantna logistička analiza demografskih i opštih karakteristika ispitanika u odnosu na ishod lečenja definisan kao GOS nakon otpusta sa Klinika za neurohirurgiju

		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					Donja granica	gornja granica
POL	Muški	-0,302	0,647	0,739	0,203	2,695
	Ženski <sup>a</sup>					
Godine		-0,038	0,035	0,963	0,930	0,997
Uzrok povrede						
	pad	1,266	0,302	3,545	0,321	39,136
	saobraćajna nezgoda	0,480	0,700	1,615	0,140	18,581
	tentamen suicidi	1,099	0,547	3,000	0,084	107,447
	udarac u glavu	1,099	0,547	3,000	0,084	107,447
	vatreno oružje	1,266	0,302	3,545	0,321	39,136
	Nepoznati uzrok <sup>a</sup>					
Početno mesto transporta	Sa lica mesta	-0,511	0,367	0,600	0,198	1,820
	Druga bolnica <sup>a</sup>					
Udruženost Povrede	Izolovana	0,013	0,982	1,013	0,321	0,982
	udružena <sup>a</sup>					
GCS Prijem		0,960	0,001	2,612	1,507	4,527
GCS Intenziva Otpust		0,826	0,000	2,283	1,469	3,549
GCS Klinika		8,449	0,994	10,503	0,102	1,994

Primenom multivarijanog logističkog modela (Tabela 4.61), od analiziranih prediktora iz univarijantne analize statističku značajnost su zadržali varijable koje se odnose na GCS na prijemu (OR=2,495; 95%CI: 1,254 – 4,967;  $p<0,01$ ) i GCS nakon demisije iz Jedinica intenzivne terapije (OR=1,287; 95%CI: 1,287 – 4,288;  $p<0,01$ ). Odnosno, što je veća vrednost GCS na prijemu odnosno vrednost GCS nakon demisije iz Jedinice intenzivne nege to je 2,49 puta tj 2,35 puta veća verovatnoća ishoda lečenja GOS 4 i 5 nego GOS 2 i 3, redom.

*Tabela 4.61. Multivarijantna logistička analiza demografskih i opštih karakteristika obuhvaćenih ispitanika u odnosu na ishod lečenja definisan kao GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju*

		Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
					donja granica	gornja granica
	Godine	-0,014	0,679	0,986	0,921	1,055
	GCS Prijem	0,914	0,009	2,495	1,254	4,967
	GCS Intenziva Otpust	0,854	0,005	2,349	1,287	4,288

Analizom sistemskih faktora predikcije obuhvaćenih ovim istraživanjem u svih pet vremenskih tačaka u odnosu na ishod lečenja - GOS nakon otpusta sa Klinika za neurohirurgiju (Tabela 4.62–64), univarijantom logističkom regresijom izdvojile su se jedino telesna temperatura registrovana u šestom satu (OR=3,61; 95%CI: 1,030 – 12,675;  $p<0,05$ ) (Tabela 78) i u 12-om satu (OR=3,00; 95%CI: 1,025-8,823;  $p<0,05$ ), (Tabela 79). Odnosno, što su vrednosti temperature merenih u šestom satu veće to je veća i šansa (3,61 put) za ishod GOS 4 i 5 nego GOS 2 i 3; porastom temperature registrovane u 12-om satu, verovatnoća ishoda GOS 4 i 5 u odnosu na GOS 2 i 3 raste za 3,0 puta.

*Tabela 4.62. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 0 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,037	0,380	1,038	0,956	1,127
Srednji pritisak	-0,060	0,305	0,942	0,841	1,056
PaO <sub>2</sub>	0,007	0,232	1,007	0,996	1,017
PCO <sub>2</sub>	0,072	0,229	1,075	0,956	1,209
Acidoza	-0,312	0,670	0,732	0,174	3,084
ŠUK	-0,324	0,094	0,724	0,496	1,056
Vazoaktivna potpora	0,379	0,739	1,461	0,157	13,597
Temperatura	-0,588	0,398	0,555	0,142	2,172

*Tabela 4.63. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 6 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,079	0,307	1,082	0,930	1,258
Srednji pritisak	-0,085	0,502	0,918	0,716	1,178
PaO <sub>2</sub>	0,024	0,142	1,024	0,992	1,057
PCO <sub>2</sub>	0,292	0,060	1,339	0,988	1,815
Acidoza	-2,574	0,094	0,076	0,004	1,551
ŠUK	-0,338	0,398	0,713	0,326	1,562
Vazoaktivna potpora	1,154	0,343	3,171	0,292	34,451
Temperatura	1,285	0,045	3,614	1,030	12,675

Tabela 4.64. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 12 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,008	0,682	1,008	0,970	1,048
Srednji pritisak	0,009	0,459	1,009	0,985	1,033
PaO <sub>2</sub>	0,051	0,617	1,052	0,861	1,286
PCO <sub>2</sub>	0,149	0,908	1,160	0,092	14,624
Acidoza	-0,341	0,268	0,711	0,389	1,300
ŠUK	1,762	0,218	5,824	0,354	95,864
Vazoaktivna potpora	0,341	0,685	1,215	0,152	4,326
Temperatura	1,101	0,045	3,007	1,025	8,823

Shodno dobijenom rezultatu u pogledu telesne temperature ispitanika, analizom varijanse je analizirana i utvrđena statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u vrednostima temperature registrovane u 6-om ( $36,4 \pm 0,4$  vs  $36,8 \pm 0,6$ ) odnosno 12-om satu ( $36,7 \pm 0,5$  vs  $37,0 \pm 0,6$ ) između grupe ispitanika koji imaju GOS 2- 3 i onih koji imaju GOS 4- 5 (Tabela 4.65).



Tabela 4.65. Analiza varijanse telesne temperature ispitanika u odnosu na GOS 2-3 vs. GOS 4-5

		$\bar{X}$	SD	95% CI		F	ANOVA p
				donja granica	donja granica		
Tempertura u 6h	GOS 2 i GOS 3	36,48	0,40	36,3321	36,6403	4,936	0,031
	GOS 4 i GOS 5	36,80	0,63	36,5334	37,0840		
Temperatura u 12h	GOS 2 i GOS 3	36,69	0,49	36,5068	36,8863	4,566	0,038
	GOS 4 i GOS 5	37,00	0,61	36,7607	37,2914		

Tabela 4.66. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 18 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,111	0,162	1,118	0,956	1,307
Srednji pritisak	-0,063	0,576	0,939	0,754	1,170
PaO <sub>2</sub>	-0,007	0,638	0,993	0,964	1,023
PCO <sub>2</sub>	0,217	0,161	1,242	0,917	1,681
Acidoza	-3,142	0,155	0,043	0,001	3,283
ŠUK	-0,451	0,182	0,637	0,328	1,236
Vazoaktivna potpora	2,690	0,142	14,729	0,405	535,372
Temperatura	4,431	0,081	83,985	0,577	12218,477

*Tabela 4.67. Univarijantna logistička regresiona analiza sistemskih faktora predikcije u toku 24 časa, u odnosu na vremensku tačku – 24 h i ishod lečenja definisan kroz GOS nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju*

	Koeficijent regresije	p	OR	95% CI	
				Donja granica	gornja granica
Sistolni pritisak	0,058	0,302	1,059	0,950	1,181
Srednji pritisak	-0,029	0,692	0,971	0,841	1,121
PaO <sub>2</sub>	-0,006	0,551	0,994	0,976	1,013
PCO <sub>2</sub>	0,054	0,388	1,056	0,934	1,194
Acidoza	0,912	0,379	2,489	0,326	18,985
ŠUK	-0,440	0,128	0,644	0,366	1,134
Vazoaktivna potpora	0,325	0,788	1,384	0,130	14,724
Temperatura	0,443	0,539	1,558	0,379	6,404

## 5. DISKUSIJA

Među ispitanicima ovog istraživanja prosečne starosti 52 godine, dominiraju osobe muškog pola, u odnosu 3:1, što odgovara i podacima iz dostupne literature (9-11). U odnosu na prosečnu starost ispitanika utvrđena je statistički značajna razlika u odnosu na pol, odnosno žene su sa 60 godina bile značajno starije od muškaraca, što odgovara i rezultatima istraživanja drugih studija u kojima se navodi da se TMO češće javlja kod radno aktivnog muškog stanovništva (3, 12). Rezultati IMPACT studije ukazuju da predominacija muškog pola postoji samo u uzrasnoj grupi od 20 – 60 godina. Kod mlađih od 20 godina i starijih od 60 godina se razlika u korist muškog pola smanjuje, što se najčešće dovodi u vezu sa predominacijom pada kao vodećeg uzoka povreda u tim uzrasnim grupama (3, 14). U ovom istraživanju su se sa statističkom značajnošću izdvojili padovi, kao uzrok povrede kod polovine ispitanika i saobraćajne nezgode zabeleženi kod trećine ispitanika u odnosu na druge analizirane uzroke povreda. Hejdera (Haydera) i saradnici (3) kao vodeći uzrok TMO na globalnom, svetskom nivou navode saobraćajni traumatizam, sa 53% do 80%, dok je ideo padova 12% do 30%. Međutim, istraživanje Pitersa (Peetersa) i saradnika (14) izdvaja padove kao najčešći uzrok TTMO u poslednjih deceniju i po u Evropi što je povezano sa prosečnom starošću ispitivane populacije, dok je saobraćajni traumatizam karakterističan za mlađu populaciju (8). Uzimajući u obzir rezultate našeg istraživanja koji se odnose na distribuciju uzroka povrede u odnosu na starost ispitanika, saobraćajna nezgoda i udarac u glavu dominiraju u uzrastu ispitanika prosečne dobi oko 40 godina, dok se pad kao uzrok povrede vezuje za ispitanike prosečne starosne dobi od 58 godine. Navedeni rezultat je sličan mnogobrojnim istraživanjima iz dostupne literature (10-12). Najzastupljenija povreda mozga u odnosu na CT nalaz u našem uzorku su bili akutni subduralni hematomi, kombinovane intrakranijalne povrede (kontuzije, difuzna aksonska lezija, hematomi, subarahnoidalna hemoragija), potom intracerebralni hematomi, dok su najmanje bili zastupljeni epiduralni hematomi. Navedena statistički značajna razlika u distribuciji povreda karakteristična za ovo istraživanje je slična distribuciji u drugim studijama (9, 10). U pogledu udruženosti povrede kod ispitanika sa TTMO u ovom istraživanju u periodu od 2014. do 2017. godine statistički značajno dominiraju izolovane TTMO u poređenju sa udruženim povredama drugih organa i organskih sistema koji su bili zastupljeni u 30%. Dobijeni podaci se razlikuju od podataka iz dostupne literature, gde se navodi da procenat TTMO

i povreda drugih organa i organskih sistema iznosi od 40% do 60% (6, 10, 11). Ovakva distribucija se može objasniti činjenicom da je vodeći uzrok povreda na teritoriji Vojvodine pad, što je takođe potvrđeno ovim istraživanjem.

Zbog pozicije ali i teritorijalne nadležnosti UC KCV, ispitanici sa TTMO gravitiraju i iz drugih centara u Vojvodini, te je skoro polovina ispitanika ovog istraživanja bila upućena iz regionalnih bolnica nakon inicijalnog zbrinjavanja, dok je druga polovina ispitanika transportovana direktno sa mesta povređivanja. Sekundarni transport, odnosno transport povređenih iz jedne u drugu bolnicu podrazumeva adekvatnu i pravovremenu trijažu povređenih koji će imati koristi od transporta u viši zdravstveni centar i adekvatan interhospitalni transport (103- 105). Naime, Mauric (Mauritz) i saradnici (106) su utvrdili da manje od 60% povređenih u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama biva doveženo sa mesta povređivanja direktno u adekvatnu zdravstvenu ustanovu. Sekundarni transport povređenog značajno utiče na morbiditet i mortalitet čak i u ekonomski razvijenim zemljama kao što je Velika Britanija (103, 107).

Prilikom prijema u UC KCV kod najveći broja ispitanika, skoro polovina, je bilo procenjeno kao GCS 3 i GCS 4. Iako navedena distribucija GCS nije bila statistički značajna, sličnu distribuciju ispitanika sa TTMO možemo naći i u studiji Anđelića i saradnika sprovedenoj na populaciji u Norveškoj (108). Nakon prijema, svi ispitanici su najmanje 24 časa proveli u JIL, dok je prosečna dužina boravka ispitanika bila 10 dana. Mauritz-a i saradnici (106) su utvrdili da se dužina boravka povređenih sa TTMO u JIL razlikuje između pojedinih regiona u Evropi u zavisnosti od njihovog ekonomskog razvoja, i to tako da bolesnici znatno duže borave u JIL u razvijenim zemljama, čak 17,6 dana u odnosu na nerazvijene regione gde je prosečna dužina boravka 5,5 dana. Duži boravak ispitanika autori objašnjavaju pre svega većom stopom preživljavanja zahvaljujući boljim merama lečenja, kako u JIL tako i tokom prehospitalnog zbrinjavanja (106, 108). Ukupno trajanje hospitalizacije u KCV je bilo približno 14 dana. Prema podacima iz dostupne literature dužina hospitalizacije varira u širokom opsegu i zavisi pre svega od težine TMO, kao i postojanja drugih udruženih povreda (109-111).

Tokom hospitalizacije u KCV na osnovu podataka našeg istraživanja 44% ispitanika je preminulo. Prema podacima iz literature intrahospitalna smrtnost ispitanika

procenjenih kao  $GCS \leq 8$  nakon inicijalne resuscitacije se kreće i do 50% (11, 91, 100). Interesantan je podatak da je čak polovina žena preminula, dok je smrtnost ispitanika muškog pola bila nešto manja što možemo objasniti činjenicom da je prosečna starost muškaraca bila niža. Naime, prema podacima iz literature starost je jedan od osnovnih prediktivnih faktora ishoda lečenja povređenih sa TTMO (4, 98, 99, 112).

Dve trećine preživelih ispitanika je nakon otpusta iz KCV lečenje nastavilo u drugim regionalnim bolnicama, manji deo u rehabilitacionim centrima a samo 10% preživelih je otpušteno na kućno lečenje. Zbog ograničenog kapaciteta JIL KCV, bolesnici koji pripadaju po mestu boravka regionalnim centrima, a kod kojih je završeno neurohirurško lečenje, ukoliko njihovo opšte i neurološko stanje zahteva dalju hospitalizaciju, lečenje nastavljaju u regionalnim bolnicama. Ograničeni broj zdravstvenih centara koji mogu da pruže adekvatno inicijalno neurohirurško i neurointenzivističko lečenje povređenih sa TTMO je karakteristika ne samo nerazvijenih država i država u razvoju, već i država sa razvijenim zdravstvenim i socijalnim sistemom kao što je Norveška (108). Međutim, karakteristika razvijenih zemalja jeste dobro organizovan rehabilitacioni tretman povređenih sa TTMO, bilo da se lečenje nastavlja u kućnim uslovima ili u specijalizivanim rehabilitacionim centrima (100, 113).

Prilikom otpusta iz JIL četvrtina ispitanika je imalo zadovoljavajući neurološki oporavak, odnosno na GCS je bio procenjen sa 13-15. Utvrđena je statistički značajna razlika u distribuciji GOS-a preživelih prilikom otpusta iz JIL-a. Najveći broj ispitanika je na GOS skali bio procenjen sa 2 i 3 dok su ispitanici nakon završetka hospitalizacije u KCV u najvećem broju na GOS skali bili ocenjeni ocenama 3 i 4. Takođe, zabeležena je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika na osnovu GCS na otpustu sa Klinike za neurohirurgiju; skoro polovina bolesnika je bilo ocenjeno sa 13-15. Oporavku bolesnika tokom boravka u KCV pored opštih terapijskih mera sigurno doprinosi i rani rehabilitacioni tretman koji se kod ispitanika započinje tokom boravka u JIL a nastavlja sve vreme boravka u KCV-u. Značaj ranog započinjanja ranog rehabilitacionog tretmana kod bolesnika sa TMO je poznat u literaturi (113).

Održavanje adekvatnih vrednosti arterijskog pritiska predstavlja osnovu lečenja povređenih sa TTMO u JIL. Prema podacima iz literature hipotenzija je jedan od

najznačajnijih sistemskih prediktivnih faktora za tok i ishod lečenja povređenih sa TTMO (4, 81, 86).

Uzmajući vrednost SAP od 90 mmHg (82), kao granicu za hipotenziju u posmatranim vremenskim tačkama distribucija hipotenzivnih ispitanika se kretala od 10% do 15%. Jedno od mogućih objašnjenja navedene male učestalosti hipotenzije jesu rezultati koji ukazuju na to da se zabeležena srednja vrednost SAP-a kretala oko 126 mmHg (registrovan na prijemu (0h)) do 118mmHg (registrovan nakon 24h). Međutim, vrednost arterijskog krvnog pritiska koja se smatra granicom za hipotenziju kod TTMO je predmet mnogih kliničkih studija (83-85). Beri (Berry) i saradnici (114) su na osnovu retrospektivne analize preko 15000 povređenih preporučili da se vrednost SAP ispod 110 mmHg već treba smatrati hipotenzijom kod srednje teškog i teškog TMO, dok skorašnji izveštaji IMPACT studije predlažu da se kao donja granica za hipotenziju odredi 135 mmHg SAP a da vrednosti MAP treba da bude oko 90 mmHg kod povređenih sa TTMO (115).

Kod povređenih sa TTMO obično se posmatra SAP, međutim CPP je taj koji obezbeđuje adekvatan CBF. Kao što smo ranije naveli CPP predstavlja razliku između MAP i ICP. Ukoliko se prvog dana, odnosno tokom u toku prvih 24 sata od nastanka povrede ne meri ICP, Brena (Brenner) sa saradnicima (106) preporučuje da se SAP održava na vrednostima od oko 120 mmHg. ICP monitoring uglavnom nije primenjivan kod povređenih u našem uzorku u toku prvih 24 časa boravka u JIL, a pod pretpostavkom da je  $ICP > 20$  mmHg, srednja vrednost MAP je održavana na vrednostima od 80 do 90 mmHg.

Postoje različite preporuke za optimalne vrednosti MAP ili CPP u zavisnosti od vodiča, međutim poznato je da postoje i različite perfuzione potrebe unutar samog povređenog mozga, kao i različite perfuzione potrebe u odnosu na vreme proteklo od momenta povređivanja (86, 114, 115).

Svaka povreda mozga je različita i jedinstvena i kao takva zahteva individualan pristup u lečenju svakog pojedinca. Tako u literaturi možemo naići na preporuke da kod povređenih sa nižim GCS treba postići i održavati više vrednosti CPP (116). Takođe je poznato da kod starije populacije autoregulacija može biti kompromitovana zbog arterijske hipotenzije, tako da je kriva autoregulacije pomerena prema viši vrednostima arterijskog pritiska. Prag za CPP je viši kod pacijenata strajjih od 55 godina nego kod

mlađih, pa su više vrednosti CPP poželjne, naročito kod pacijenata kod kojih se zna da boluju od arterijske hipertenzije (116, 117).

Iako se u posmatranim vremenskim tačkama hipotenzija (SAP < 90 mmHg) beleži u malim procentima, na prijemu (u 0-om satu) je registrovano 21% ispitanika na vazoaktivnoj potpore, što govori u prilog postojanja nižih vrednosti arterijskog pritiska pre prijema u JIL. Naime, određeni broj ispitanika je pre prijema u JIL bio u operacionoj sali gde je započeto sa primenom vazoaktivne medikamentozne potpore, što objašnjava dobijene vrednosti arterijskog pritiska u nultom satu. Podaci o vrednostima arterijskog pritiska, odnosno vrednost SAP, tj. MAP koje su u svakom pojedinačnom slučaju smatrane za hipotenziju nisu dostupni, kao ni koliko je hipotenzija trajala kada je započeto sa primenom vazoaktivne potpore, te se upotreba iste može smatrati pokazateljem hipotenzije (SAP < 90 mmHg).

U JIL tokom prvih 24 časa boravka udeo ispitanika na vazoaktivnoj medikamentoznoj potpore se povećavao, pa ih je tako u 6-om satu bilo 28, 7%, dok je u 24-om satu na potpore bilo 39% ispitanika. Upotreba vazoaktivne medikamentozne potpore se kod TTMO dovodi u vezu sa težinom povrede kao i udruženosti povrede sa povrdama drugih organa i organskih sistema (118). U našem istraživanju 23% ispitanika je bilo GCS 3, dok je čak 30 % imalo udruženu povredu. Pored primene vazoaktivne medikamentozne potpore u cilju postizanja hemodinamske stabilizacije potrebna je i optimalna nadokanada cirkulišućeg volumena (119).

TTMO dovodi do značajnog simpatičkog i hormonalnog odgovora, koji kao posledicu ima porast kateholamina u krvi i hiperglikemiju. Hiperglikemija se često javlja nakon TMO i povezana je sa težinom povrede i lošim ishodom, kako kod odraslih tako i kod dece (120, 121). Takođe se pokazala kao nezavistan faktor predikcije mortaliteta i dužine boravka u JIL, kao i ukupnog trajanja hospitalizacije (122, 123).

Vrednosti glikemije u grupi naših ispitanika tokom prvih 24 časa boravka u JIL UC KCV su se kretala u rasponu od 4,1 do 36 mmol/l, dok je prosečna vrednost bila u intervalu od 9,8 do 7,7 mmol/l. U našoj ustanovi prihvaćen je konvencionalni stav da vrednosti glikemije  $\leq 10$  mmol/l ne treba korigovati insulinom, te smo tako i u ovoj studiji ovu vrednost uzeli kao graničnu za definisanje hiperglikemije (124). Pri prijemu u JIL 25% ispitanika je imalo vrednost glikemije preko 10 mmol/l da bi se u 24-om satu njihov broj smanjio ispod 10%. Polovina preostalih ispitanika je na prijemu imala

vrednost glikemije u intervalu od 8 do 10 mmol/l a druga polovina u intervalu od 4 do 8 mmol/l. Posmatrajući vrednosti glikemije u narednim vremenskim tačkama raste udeo ispitanika sa nižim vrednostima glikemije ( $\leq 8$  mmol/l). Održavanje visokih vrednosti glikemije kod pojedinih ispitanika i u narednim vremenskim tačkama uprkos primene insulina je verovatno uzrokovano težinom TMO definisane GCS na šta ukazuju i podaci iz literature (125). U literaturi nailazimo na brojne preporuke za održavanje vrednosti glikemije u određenom opsegu kod bolesnika sa TTMO u JIL, kao i preporuke za primenu insulina intermitentno, odnosno kontinuirano (126-128). Van der Berg (Van der Bergh) i saradnici (129) su u studiji sprovedenoj kod kritično obolelih koja je obuhvatila i mali broj neurohirurških bolesnika, došli do zaključka da održavanje glikemije u uskom intervalu od 4,4-6 mmol/l ima značajan uticaj na smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Međutim, u brojnim kliničkim studijama održavanje glikemije u ovako uskim granicama primenom insulina nije smanjila smrtnost kod TTMO niti imala uticaj na bolji neurološki oporavak povređenih sa TTMO, ali je imala za posledicu hipoglikemiju koja može dodatno komplikovati oštećenje mozga (130-134).

Telesna temperatura, pored vrednosti glikemije, predstavlja značajan sistemski faktor koji ima uticaj na krajnji ishod lečenja povređenih sa TTMO (62-68).

Hipotermija se definiše kao telesna temperatura niža od  $36^{\circ}\text{C}$ , dok se hipertermija odnosi na telesnu temperaturu višu od  $38^{\circ}\text{C}$  (135, 136). U istraživanju najniža telesna temperatura je iznosila  $34^{\circ}\text{C}$  i zabeležena je na prijemu kod jednog bolesnika. Distribucija hipotermije u uzorku je bila manja od 1%. Rubijano (Rubiano) i saradnici (137) su utvrdili da povređeni sa hipotermijom na prijemu imaju 2,15 puta veću šansu za smrti ishod u odnosu na povređene koji su u normotremiji. Uticaj hipotermije na tok i ishod lečenja TTMO je predmet mnogih studija. Dok još uvek postoje oprečna mišljenja o pozitivnim efektima indukovane hipotermije, štetni efekti spontane hipotermije na prijemu kod povređenih sa TTMO su dobro poznati. Takođe prisustvo spontane hipotermije, acidoze i koagulopatije (trijada smrti) kod teških trauma sa ili bez povrde mozga, ima negativan uticaj na krajnji ishod lečenja (138-140). Srednja vrednost telesne temperature u našem istraživanju se kretala u intervalu od  $36,26^{\circ}\text{C}$  koliko je bila na prijemu, do  $36,84^{\circ}\text{C}$  koliko je bila u 24-om satu. Garvin (Garvin) i saradnici (76) preporučuju da se tokom inicijalne resuscitacije i kasnijeg lečenja u JIL telesna temperatura održava u opsegu od 36 do  $38,3^{\circ}\text{C}$ . Potrebno je napomenuti da se navedeni preporučeni interval odnosi na centralnu telesnu temperaturu



merenu pomoću sonde postavljene u jednaku, odnosno mokraćnoj bešici, dok je kod naših ispitanika telesna temperatura merena u predelu pazuha (aksilarno). Poznato je da razlika između centralne telesne temperature i telesne temperature merene aksilarno može u nekim slučajevima biti i do 2 °C, kao i da se razlika između temperature mozga i centralne telesne temperature kod istog bolesnika može kretati u intervalu od +2,3 do -0,7 °C u odnosu na fazu bolesti (141-146). Temperatura mozga je u većini slučajeva viša od temperature tela, osim u slučajevima kada nije postoperativno vraćen koštani poklopac, dok temperaturna razlika nestaje kod preteće moždane smrti (146). Uticaj promene temperature na progresiju ishemijskih lezija za sada nije potpuno jasan, ali se sigurno zna da veza između ishemijske promene i temperature postoji. Neuspeh kontrolisanja temperature mozga tokom akutne faze može uticati na neurološki oporavak (147). Sprovođenje profilaktičke hipotermije u trajanju od 48 sati kod povređenih sa TTMO ima pozitivan uticaj na krajnji ishod lečenja (148). Međutim, u studiji u kojoj se poredio ishod lečenja ispitanika koji su bili u normotermiji i indukovanoj hipotermiji nije zabeležena statistički značajna razlika u ishodu povređenih sa TMO (149). Terapijska hipotermija ima za cilj inhibiciju kaskadnih procesa izazvanih samom primarnom povredom mozga te se značajan zaštitni efekat hipotermije ne mogu očekivati ukoliko se sa njom ne započne neposredno nakon povrede, na mestu povređivanja (150). Hipotermija u terapijske svrhe svakako ima određene pozitivne efekte, ali isto tako može izazvati i dosta negativnih posledica. Takođe, brzo zagrevanje povređenih sa TTMO nakon hipotermije može imati veću ili jednaku štetu kao i sama hipotermija i praćeno je lošijim ishodom. Brzo zagrevanje je praćeno hemodinamskom nestabilnošću koja zahteva vazoaktivnu potporu i može dovesti do ponovnog porasta ICP, koji je teško kontrolisati (151). Prema pojedinim autorima smatra se da je temperaturu neophodno podizati postepeno tokom 12-24 h ili čak i duže (150-152).

U našoj studiji distribucija hipertermije je bila najviša u 18 satu i iznosila je 4,3%. Najveći porast temperature beležimo upravo u 18 satu, čak 39,4 °C. U meta anlizi koju su sprovedeli Grie (Greer) i saradnici porast temperature kod svih povreda mozga je povezano sa većom stopom morbiditeta i mortaliteta (153). Takođe, Đžiang (Jiang) i sardanici (154) su u studiji sprovedenoj na velikom broju ispitanika utvrdili da postoji jaka veza između povišene telesne temperature i ishoda kod povređenih sa TMO. Održavanje normotermije je zbog toga preporuka i imperativ u akutnoj fazi lečenja povređenih sa TTMO (155).

Kod traumatizovanih bolesnika udruženost acidoze sa hipotermijom i koagulopatijom predstavlja takozvanu „trijadu smrti“ i nastaje kao posledica šoknog stanja (156). Pojava metaboličke acidoze u ovom slučaju predstavlja indikator anaerobnog metabolizma i ima značjan uticaj na tok i ishod lečenja. Nastaje kao posledica hipoperfuzije i hipovolemije, koja zahteva adekvatnu nadoknadu intravaskularnog volumena i primenu vazoaktivne medikamentozne potpore (157). Primena vazoaktivne potpore, naročito kod povrede mozga u ranoj fazi je od izuzetnog značaja radi očuvanja CPP, međutim kod politraumatizovanog bolesnika ona može prikriti hipovolemiju i kompromitovati splahnličku cirkulaciju i na taj način dalje komplikovati stanje šoka (158-160). U lečenju kao i u kliničkim studijama vrednosti laktata i baznog ekscesa (BE) se najčešće koriste u proceni acidoze sa vrednostima pH i njihovim uticajem na krajnji ishod (161). Jeremitski (Jeremitsky) je sa saradnicima (59) kod povređenih sa TTMO definisao acidozu kao vrednost  $BE > -4$  i utvrdio da se ona javila kod 60% ispitanika i da je imala uticaj na duži boravak u JIL i trajanje hospitalizacije, ali nije imala uticaj na mortalitet.

U istaživanju nismo posmatrali samo metaboličku acidozu, već zajedno i metaboličku i respiratornu tako da smo sve vrednosti pH manje od 7,35 svrstali u jednu grupu. S obzirom da respiratorna acidoza nastaje kao posledica neadekvatne ventilacije, odnosno visokih vrednosti  $PaCO_2$  i kao takva kod traumatskog oštećenja mozga ima izuzetan uticaj na intrakranijalnu homeostazu. Porast  $PaCO_2 > 45$  mmHg dovodi do vazodilatacije krvnih sudova mozga i posledičnog povećanja ICP-a (24). Kombinovana respiratorna i metabolička acidoza ima izrazito štetan uticaj na ishod povređenih sa TTMO (157, 158). Naime, u studiji Rahimi-ja i saradnika (161) je utvrđeno da pacijenti koji na dan prijema imaju mešovitu, metaboličku i respiratornu acidozu imaju i 4 puta veći rizik za smrtni ishod.

Polovina ispitanika u našoj studiji je na prijemu u JIL bila u acidozi dok se  $PaCO_2$  kretao i preko 80 mmHg. U šestom i dvanaestom satu udeo ispitanika kod kojih se beleži acidoza se smanjivao, dok su maksimalne vrednosti  $PaCO_2$  u navedenim vremenskim tačkama bile oko 50 mmHg. Međutim, u narednim merenjima u 18 i 24 časa imamo trend porasta udela ispitanika u acidozi i porast  $PaCO_2$ . U isto vreme (12 sat) beležimo i porast udela ispitanika na vazoaktivnoj potpori što govori da je kod određenog broja ispitanika verovatno došlo do produblivanja šoknog stanja što svakako ima značajni uticaj na krajnji ishod.

Povređeni sa TTMO zahtevaju obezbeđivanje adekvatne oksigenacije i ventilacije, hemodinamske stabilizacije, korekciju acidobaznog disbalansa i uspostavljenje normotermije naročito u prvih 24 sata kada je CBF naročito narušen (157).

Hipoksijom se smatraju vrednosti  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg (24, 69, 76). Distribucija hipoksije u našem istraživanju je bila manja od 1% dok je najniža zabeležena vrednost  $\text{PaO}_2$  bila 59 mmHg. Hipoksija u našem istraživanju nije imala statistički značajan uticaj na tok i ishod lečenja ispitanika iako postoje brojne studije koje ističu hipoksiju kao značajni prediktivni faktor lošeg ishoda povređenih sa TTMO (24, 36, 59, 62). Odsustvo značajne hipoksije u našem uzorku možemo objasniti činjenicom da pre prijema u JIL povređeni prolaze kroz reanimacionu ambulantu UC KCV gde se radi inicijalna resuscitacija i stabilizacija u smislu obezbeđenja disajnog puta endotrahealnom intubacijom bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije pluća, ako nisu intubirani na terenu ili u drugoj bolnici. Nakon dijagnostike oni se primaju JIL direktno ili nakon operacije, što objašnjava visoke vrednosti  $\text{PaO}_2$  na prijemu (166mmHg). U literaturi se naročito ističe važnost hipoksije nastale prehospitalno i neposredno po dolasku u bolnicu (58, 59). Naše istraživanje smo ograničili na prvih 24 časa boravka ispitanika u JIL, odnosno ne znamo da li su ispitanici u nekom momentu pre prijema bili hipoksični.

Adekvatna ventilacija podrazumeva održavanje vrednosti  $\text{PaCO}_2$  u intervalu od 35 do 45 mmHg. Hipokapnijom se smatraju vrednosti  $\text{PaCO}_2 < 35$  mmHg, dok vrednosti iznad 45 mmHg predstavljaju hiperkapnija (24, 69, 82). Distribucija hipokapnije u uzorku je bila manja od 10% i kao takva nije bila statistički značajna. Naime, srednja vrednost  $\text{PaCO}_2$  u navedenim vremenskim tačkama se kretala od 36 mmHg do 37 mmHg. Najčešći uzrok hipokapnije u JIL jeste arteficialna hiperventilacija koja se koristi u cilju smanjenja akutno nastale intrakranijalne hipertenzije, ali ona mora biti sprovedena uz kontrolu ICP-a (26). Međutim, efekti hipokapnije su kratkotrajni i traju 6-18h sa posledičnom hiperemijom (27). U literaturi možemo naići na studije koje posebno naglašavaju štetne efekte hipokapnije na traumatizovani mozak (27,28). Mačler (Mutschler) i saradnici (62) su upoređujući grupe ispitanika sa normokapnijom i hipokapnijom dokazali da je grupa ispitanika sa normalnim vrednostima  $\text{CO}_2$  imala bolji ishod lečenja nakon tri, odnosno šest meseci od povrede glave. Hiperventilaciju treba izbegavati naročito u prvih 24 časa nakon povrede kada je CBF naročito narušen

zbog dokazanih negativnih efekata niskih vrednosti PaCO<sub>2</sub> na moždanu cirkulaciju (24, 76).

### 5.1 Faktori predikcije toka lečenja ispitanika sa TTMO

Kao faktori predikcije dužine boravka ispitanika u JIL izdvojilo se postojanje udruženosti TTMO sa povredama drugih organa i organskih sistema, tako da su ispitanici sa udruženom povredom imali duži boravak u JIL-u. Naime, oko 30% ispitanika je imalo udružene povrede tri organa/organska sistema u kojima je pored TTMO dominantna bila povreda grudnog koša što je dodatno uticalo na lečenje povređenih. Navedeno ukazuje na mogućnost nastanka većeg broja komplikacija koje uzrokuju dužu hospitalizaciju, pre svega potreba za produženom mehaničkom ventilacijom pluća i razvoj pneumonije, što se u literaturi navodi kao najčešći uzrok produženog boravka u JIL (162).

U pogledu registrovanih sistemskih parametara stanja povređenih ispitanika u toku prvih 24 časa boravka u JIL, uzimajući u obzir svih pet vremenskih tačaka (na prijemu, nakon 6, 12, 18, 24 časa), ni jedan se nije izdvojio kao značajan prediktor u odnosu tok lečenja, posmatrano kroz dužinu boravka ispitanika u JIL.

Univarijantnom analizom kao prediktivni faktori koji su uticali na dužinu hospitalizacije u KCV izdvojili su se udružnost TTMO-a sa povredama drugih organa i organskih sistema kao i GCS pri otpustu iz JIL. Sa nižim vrednostima GCS pri otpustu iz JIL-a raste ukupan broj dana hospitalnog lečenja u KCV što odgovara podacima iz literature (109, 163). Sali (Salehi) i saradnici (111) su utvrdili da politraumatizovani ispitanici sa udruženom povredom mozga-TTMO imaju duže trajanje hospitalizacije i da je ono u vezi sa GSC, odnosno što je GCS niži hospitalizacija je bila duža. Pojedine studije ukazuju da i ishod povređenog sa TTMO uglavnom zavisi od težine povrede mozga a da pridružena povreda drugih organa/organskih sistema ima relativno mali uticaj, dok druge studije podržavaju stav da prisustvo pridružene povrede može značajno doprineti lošem ishodu (164-166). Međutim, nakon multivarijantne analize navedenih parametara GCS na otpustu iz JIL je i dalje ostao statistički značajan na šta ukazuju i podaci iz literature tj. što je teže TMO (niži GCS) to je manji uticaj pridruženih povreda na ishod (165-166).

Kada se sistemski parametri posmatraju u odnosu na tok lečenja kroz ukupno trajanje hospitalizacije u KCV (boravka u JIL i boravak na jednoj od klinika KCV) kao značajani prediktori izdvojili su se vrednost arterijskog pritiska, glikemija i telesna temperatura.

Ispitanici koji su imali više vrednosti SAP-a i MAP-a na kraju prvog dana boravka u JIL su imali duže trajanje hospitalitacije u KCV. Dakle ovi ispitanici su preživeli, ranije postigli hemodinamsku stabilnost te su svoje lečenje nastavili na Klinici za neurohirurgiju, odnosno nisu zahtevali duži intenzivni nadzor u JIL. Ispitanici koji su imali niže vrednosti glikemije u šestom satu su imali duže trajanje hospitalizacije. S obzirom da je u navedenoj vremenskoj tački najniža vrednost glikemije bila 4,1 mmol/l a najviša 24,1 mmol/l, može da nam govori da su ispitanici kod kojih je ranije uspostavljena normoglikemija imali veću stopu preživljavanja i da su lečenje nastavili na Klinici za neurohirurgiju KCV, što odgovara i podacima iz litetratre (122, 167). Kao najznačajniji prediktor izdvojila se telesna temperatura u 24 času, tj rastom temperature tokom 24 časa raste i dužina ukupne hospitalizaciju. Stročeti (Strocheti) i saradnici (168) su utvrdili značajnu vezu između povišene telesne temperature i trajanja hospitalizacije. Povišena telesna temperatura neposredno nakon TMO se dovodi u vezu sa niskim GCS na prijemu, prisustvom difuzne aksonske lezije, moždanog edema na inicijalnom CT snimku, hipotenzije, hiperglikemije i leukocitoze (152, 155, 168). Prema podacima iz literature pojava povišene temperatura u prvoj nedelji nakon povrede je povezana sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, neurološkim pogoršanjem i dužim boravkom u JIL, što je u vezi sa ukupnom dužinom hospitalizacije (168).

U slučaju da se tok lečenja posmatra kroz otpust kući ili u odgovarajući rehabilitacioni centar ili drugu bolnicu, kao značajan prediktor se izdvojio GCS prilikom demisije iz JIL, odnosno sa Klinike za neurohirurgiju. Sa smanjenjem GCS za jedan verovatnoća odlaska ispitanika u druge bolnice ili rehabilitacione centre raste 1,55 puta, odnosno 3,13 puta. S obzirom da su ispitanici sa nižim GCS na prijemu i na otpustu imali i lošiji neurološki opravak, niži GCS samo ukazuje da oni nisu sposobni za samostalni život, odnosno da u svakodnevno životu zahtevaju tuđu pomoć i brigu (106, 112). Lajdžeb (Leitgeb) i saradnici (169) su utvrdili značajnu korelaciju između GCS na otpustu i dugoročnog ishoda povređenih sa TTMO.

U pogledu registrovanih sistemskih parametara stanja povređenih ispitanika u toku 24 časa, uzimajući u obzir svih pet vremenskih tačaka (na prijemu- 0 h, nakon 6 časova, nakon 12h, nakon 18 h i nakon 24 časa), ni jedan se nije izdvojio kao značajan prediktor u odnosu na otpust kući, drugu bolnicu ili odgovarajući rehabilitacioni centar.

## 5.2 Faktori predikcije ishoda lečenja ispitanika sa TTMO

Kao što smo napred naveli nešto manje od polovine ispitanika je preminulo tokom hospitalizacije u KCV. Vrednosti GCS-a na prijemu i starost ispitanika su se izdvojile kao značajni prediktivni faktor za smrtni ishod. Ispitanici koji su imali niži GCS, odnosno koji su bili stariji su imali veću šansu za smrtni ishod, što potvrđuju i rezultati drugih studija (170-172).

Takođe, na smrtnost u našem istraživanju značajno je uticalo i da li su ispitanici transportovani direktno sa mesta povređivanja ili su upućeni iz regionalnih bolnica nakon inicijalnog pregleda, odnosno da li su bili izloženi sekundarnom transportu. Podaci iz literature ukazuju na brojne rizike koje nosi transport povređenih iz jedne zdravstvene ustanove u drugu. Rizici se odnose pre svega na opšte stanje povređenog, kao i na stručne i tehničke uslove transporta. Poseban rizik predstavljaju povređeni sa TMO (103-105). Naime, Dan (Dunn) i saradnici (107) su utvrdili da je prilikom sekundarnog transporta incidenca hipoksije 6% a incidenca hipotenzije 15%, što prema podacima iz dostupne literature značajni povećava smrtnost. Takođe, svaki dodatni transport znači i dodatni gubitak vremena koje je u zbrinjavanju traume, posebno traume mozga dragoceno (103).

Sistemski faktori koji su se izdvojili kao prediktori smrtnog ishoda tokom prvog dana boravka u JIL su vrednosti arterijskog pritiska, upotreba vazoaktivne potpore, glikemija i telesna temperatura.

Posmatranjem vrednosti arterijskog pritiska kao kontinuirane vrednosti, u 18 i 24 satu utvrđeno je da vrednosti arterijskog pritiska predstavljaju značajan prediktivni faktor ishoda lečenja ispitanika. Naime, sa povećanjem SAP-a, odnosno MAP-a za jednu jedinicu, odnosno 1 mmHg u posmatranoj vremenskoj tački raste i šansa za preživljavanje, u 18 satu 1,03 puta za MAP, odnosno 1,1 puta za SAP. Kada se isti prediktori posmatraju u 24-om času, pritiska za jednu jedinicu tj. 1 mmHg povećava

šansu za pozitivan ishod 1,04 puta kad je u pitanju MAP, odnosno za 1,03 puta kada se posmatra SAP. Spejt (Spaite) i sardnici (173) su u studiji, koja je obuhvatila veliki broj ispitanika sa TMO u prehospitalnim uslovima, utvrdili da se sa povećanjem SAP-a za 10 mmHg povećava i stopa preživljanja za 18, 8%, odnosno ispitanici koji su imali višu vrednost SAP-a su imali i veću šansu da prežive. Istraživanjem nismo definisali, odnosno dali predlog koja je to vrednost SAP-a, odnosno MAP-a koja bi se smatrala granicom za hipotenziju ali je sigurno da je ona iznad apsolutne definicije hipotenzije (SAP<90 mmHg) što odgovara i podacima novijih istraživanja (60, 115).

U slučaju da hipotenziju posmatramo kroz upotrebu vazoaktivne medikamentozne potpore, rezultati ukazuju da su ispitanici koji su na prijemu u JIL bili na potpori imali 2,54 puta veću šansu za smrtni ishod u odnosu na ispitanike bez potpore. Kako se udeo ispitanika na vazoaktivnoj potpori povećavao tako se povećavala i njihova šansa za smrtnim ishodom. Naime, u 24-om satu na vazoaktivnoj potpori je bio 39,1% a njihova šansa za smrtnim ishodom je bila 4,7 puta veća nego kod ispitanika kojima nije bila potrebna, odnosno koji su bili hemodinamski stabilni. U studiji Marebijana (Marehbian) i saradnika (81) udeo ispitanika sa TTMO na vazoaktivnoj potpori u JIL-u bio je 42%.

Ispitanici čija je vrednost glikemije bila preko 10 mmol/l na prijemu u JIL su imali 4,16 puta veću šansu za smrtni ishod. Ovi rezultati odgovaraju rezultatima Lerda (Laird) i saradnika (125) koji su utvrdili da vrednost šećera u krvi na prijemu  $\geq 11$  mmol/l udružene sa 50% većom stopom mortaliteta. Takođe, prisustvo hiperglikemije u 24 satu značajno povećava šansu za smrtni ishod na šta ukazuje i Grizdel (Griesdele) sa sardanicima (69). Kada posmatramo vrednosti glikemije u narednim vremenskim tačkama (6,12,18 sati) izdvajaju se vrednosti glikemije koje su niže od 8 mmol/l (4-8 mmol/l) i to na način da su ispitanici čija je vrednost bila u tom opsegu imali 2,3 puta veću šansu za preživljavanje u poređenju sa ispitanicima koji su u navedenim vremenskim tačkama imali vrednosti glikemije u opsegu 8-10 mmol/l. U studiji sprovedenoj na 69 ispitanika sa TTMO utvrđeno je da je u cilju stabilizacije i optimizacije cerebralnog metabolizma upravo neophodno održavati vrednosti šećera u krvi između 6 i 8 mmol/l (133).

Posmatranjem telesne temperature kao kontinuirane nominalne vrednosti utvrđeno je da sa porastom telesne temeperature za jednu jedinicu (0,1°C) u svakoj

narednoj vremenskoj tački (6, 12, 18, 24 satu) ispitanici imaju dva puta veću verovatnoću za pozitivan ishod tj preživljavanje. S obzirom da se srednja temperatura u navedenim vremenski tačkama kretala od 36,26°C na prijemu do 36,84°C u 24-om satu, a da je distribucija hipertermije (telesna temperatura >38°C), odnosno hipotermije (telesna temperatura <35°C) bila niska i statistički bez značaja možemo reći da je za pozitivan ishod, odnosno preživljavanje povređenih najznačajnije postizanje i održavanje normotermije tokom prvih 24 časa boravka u JIL na šta ukazuju i podaci iz dostupne literature (140-143, 174). Naime, posmatrajući vremenske tačke ali i prosečne vrednosti telesne temperature u kojima se ista izdvojila kao statistički značajani prediktor pozitivnog ishoda, interval od 36,5 do 36,8 °C se nameće kao najbolji prediktorski interval telesne temperature za pozitivan ishod. Do sličnih rezultata su došli Saksena (Saxena) i saradnici (140) koji su utvrdili veću stopu mortaliteta kod povređenih sa TMO koji u prvih 24 časa boravka u JIL imaju centralnu telesnu temperaturu iznad 39 °C i ispod 37 °C.

Kao faktor predikcije boljeg oporavka ispitanika prilikom otpusta iz JIL su se izdvojile pre svega godine ispitanika. Što su ispitanici mlađi imaju 1,04 puta veću šansu za ishod GOS 4 i 5 na otpust iz JIL. Starost predstavlja najjači prediktor ishoda TMO, tj. što je povređeni stariji ishod je lošiji i taj odnos je linearan (4, 112, 172). Objašnjenje leži u smanjenom kapacitetu mozga za oporavak kod starijih i češćem javljanju dodatnih komplikacija. Starije osobe imaju komorbiditete kao što su dijabetes, srčana i plućna oboljenja što sve zajedno povećava rizik za nastanak sistemskih komplikacija kao što su hipoksija, hipotenzija koje doprinose sekundarnom moždanom oštećenju. Sve češća upotreba antiagregacione i antikoagulante terapije kod starijih osoba pogoršava krvarenje i dodatno komplikuje tok lečenja. U poređenju sa mlađom populacijom prema podacima iz literature pored toga što imaju lošiji neurološki oporavak, stariji imaju veću stopu smrtnosti kao i duži boravak u JIL (90, 91, 172, 175).

Pol se izdvojio kao statistički značajan faktor predikcije ishoda lečenja ispitanika nakon dvadesetčetvoročasovnog boravka u JIL upotrebom multinominalane logističke regresije. Žene su imale bolji oporavak u odnosu na muškarce jer je vodeći mehanizam povređivanja bio pad koji je manje violentan u odnosu na povrede nastale prilikom saobraćajne nezgode koji je kao mehanizam povređivanja u muškoj populaciji vodeći (4, 12, 14).



U odnosu na vrstu povrede utvrđeno je da ispitanici sa epiduralnim hematomom imaju 14 puta veća šansa da na otpustu iz JIL-a imaju GOS 4 i 5 u odnosu na ispitanike koji imaju kombinovane povrede. Poremećaj svesti, odnosno moždane funkcije nastaje u ovom slučaju zbog direktne kompresije hematoma na moždano tkivo i tu u suštini nema unutrašnjeg oštećenja mozga. Nakon otklanjanja hematoma, nestaje i kompresivni efekat na tkivo te je i kompletni oporavak verovatan (4, 176). Dobar oporavak ispitanika sa epiduralnim hematomom se može objasniti i činjenicom da je njihova prosečna starost bila 40,25 godina, odnosno da su bili mlađi.

U odnosu na GCS pri prijemu, veću šansu za boljim ishodom prilikom otpusta iz JIL (GOS 4 i 5) imaju ispitanici koji su na prijemu bili procenjeni većom ocenom i to tako da sa svakim povećanje za 1 na GCS verovatnoća boljeg ishoda raste 1,87 puta. Od kada je u kliničku upotrebu uveden GCS bodovni sistem, pored toga što je postao sastavni deo kliničkog pregleda i procene stanja svesti povređenog upotrebu GCS je pored toga što je sastavni deo kliničkog pregleda i stanja svesta povređenog značajan i u smislu predikcije ishoda povređenih (175). Narajan (Narayan) i saradnici (177) su dokazali pozitivnu predikciju za vrednosti GCS od 3 do 5 od čak 77% za loš ishod ispitanika (smrt, vegetativno stanje, tešku onesposobljenost), dok je prediktivna vrednost GCS za vrednosti 6-8 iznosila 26% . Takođe, postoje brojne studije koje su korišćenjem različitih statističkih modela na osnovu GCS na prijemu pravile predikciju ishoda povređenih, GOS, nakon 3, 6 odnosno 12 meseci (20, 21, 58). Tačnost predikcije koju su dobili Benzer i saradnici iznosila je čak 82,68% (178).

Sistemske faktori koji su se izdvojili u smislu predikcije ishoda lečenja ispitanika nakon otpusta iz JIL su vrednosti glikemije i telesna temperatura.

Vrednosti glikemije kod ispitanika tokom prvog dana hospitalizacije su značajno uticale i na neurološki oporavak. Ukoliko je prva zabeležena vrednost bila u intervalu od 6,9 do 7,4 mmol/l ispitanici su imali veću šansu (1,66 puta) za bolji oporavak tj. GOS 4 i 5. U narednim vremenskim tačkama (6h, 12h, 18h) održava se trend povećanja šanse za bolji oporavak kod ispitanika sa nižim vrednostima glikemije. Odnosno ispitanici koji su na otpustu bili GOS 4 i 5 su imali srednju vrednost glikemije u 24 satu oko 6,4 mmol/l, dok je srednja vrednost kod ispitanika koji su bili GOS 2 i 3 iznosila 7,3 mmol/l. Marion (Marion) i saradnici (179) takođe ukazuju na značajno bolji šestomesečni neurološki oporavak ispitanika kod kojih su vrednosti glikemije tokom

boravka u JIL bile u uskim granicama od 4,4 do 6,6 mmol/l dok su Lu Di Rejk (Liu-DeRyke) i saradnici (134) izdvojili vrednost glikemije manje od 8,8 mmol/l tokom prvih 24 časa boravka u JIL kao najvažniji prediktivni faktor boljeg neurološkog oporavka povređenih sa TTMO. Na osnovu dobijenih rezultata iz naše studije niže vrednosti glikemije tokom prvih 24 časa boravka u JIL doprinose boljem neurološkom oporavku ispitanika što odgovara i rezultatima iz dostupne literature (121, 123, 126, 127).

Ispitanici kod kojih je u navedenim vremenskim tačkama, pre svega u 6-om i 12-om satu, zabeležena telesna temperatura viša od 36,5 °C su imali veću šansu za bolji neurološki oporavak, odnosno da prilikom otpusta iz JIL, odnosno Klinike za neurohirurgiju KCV budu GOS 4 i 5. Ispitanici čija je vrednost telesne temperature bila ispod ove vrednosti su imali veću šansu da budu GOS 2 i 3. Održavanje normotermije kod povređenih sa TTMO u akutnoj fazi je preporuka većine autora (136, 143, 146).

Ispitujući demografske karakteristike i karakteristike ispitanika prilikom prijema univarijantnom logističkom regresijom kao statistički značajni prediktori ishoda lečenja izraženim kroz GOS nakon demisije sa Klinike za neurohirurgiju KCV izdvojili su se starost i GCS-a na prijemu koji su se pokazali i kao prediktori neurološkog oporavka nakon otpusta iz JIL. Dakle, mlađi ispitanici su imali bolji GOS prilikom otpusta, odnosno oni koji su na prijemu bili procenjeni na GCS sa većom ocenom su imali i bolji oporavak. Dobro je poznato da je GCS na prijemu u bolnicu važan faktor u svim prognostičkim modelima. U IMPACT studiji je dokazana čvrsta veza između GCS na prijemu i GOS nakon 6 meseci(13).

Pored toga, kao faktor predikcije ishoda (GOS) prilikom otpusta povređenih sa Klinike za neurohirurgiju KCV izdvojila se GCS prilikom otpusta iz JIL-a. Lajdžeb (Leitgeb) i saradnici su ukazali na prediktivnu vrednost GCS prilikom otpusta iz JIL i starosti na dugoročni ishod povređenih sa TMO (169).

Sistemska faktor koji se izdvojio u smislu predikcije ishoda lečenja ispitanika nakon otpusta sa Klinike za neurohirurgiju KCV jeste telesna temperatura, koja se izdvojila i kao prediktivni faktor ishoda lečenja u JIL.

## 6. ZAKLJUČAK

- Vrednosti glikemije u opsegu 4-8 mmol/l i telesna temperatura u intervalu od 36,5 do 36,8 °C su se izdvojili kao ključni sistemski faktori predikcije pozitivnog ishoda povređenih sa TTMO.
- Kod povređenih sa TTMO ženskog pola, koji imaju epiduralni hematoma, koji su prilikom prijema i otpusta iz JIL imali viši GCS, niže vrednosti glikemije i telesnu temperaturu iznad 36,5 °C utvrđen je bolji oporavak (GOS 5 vs. GOS 2).
- Povređeni sa TTMO koji imaju niži GCS pri otpustu iz JIL i imaju niže vrednosti glikemije tokom prvog dana boravka u JIL imaju duže trajanje ukupne hospitalizacije.
- Povređeni sa TTMO koji imaju niže vrednosti GCS-a pri otpustu iz JIL kao i niže vrednosti GCS prilikom otpusta sa Klinike za neurohirurgiju imaju veću verovatnoću nastavka lečenja u drugim bolnicama odnosno rehabilitacionim centrima.
- Povređeni sa TTMO starije životne, sa nižim GCS i koji su transportovani iz drugih bolnica (sekundarni transport) imaju veću verovatnoću za smrtni ishod.
- Upotreba vazoaktivne medikamentozne potpore i vrednosti glikemije veće od 10 mmol/l su se izdvojili kao ključni sistemski faktori predikcije za smrtni ishod povređenih sa TTMO.

## 7. LITERATURA

1. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):728-41.
2. Cole TB. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA.* 2004;291(21):2531-2.
3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *Neurorehabilitation.* 2007;22(55):341-53.
4. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):1251–61.
5. Niedzwecki C, Marwitz J, Ketchum JM. Traumatic brain injury: a comparison of inpatient functional outcomes between children and adults. *J Head Trauma Rehabil.* 2008; 23(4): 209-19.
6. Critchley G, Memon A. Head Injury: A multidisciplinary approach. In: Whitfield P, Thomas E, Summers F, Whyte M, Hutchinson P, editors. *Head Injury: A multidisciplinary approach.* Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 1–10.
7. Vuleković P, Popović Lj, Papić V. Kraniocerebralne povrede. In: Vuleković P, Cigić T, Kojadinović T, editors. *Osnove neurohirurgije.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2012. p. 69-100.
8. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(4): 231-6.
9. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255-68.
10. Centers for disease control and prevention. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation. Atlanta, GA.: National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention; 2014.

11. Schouten J, Maas A. Epidemiology of traumatic brain injury. In: Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 3270-6.
12. World Health Statistics 2007. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007. <[http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/whostat2007.pdf?ua=1](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/whostat2007.pdf?ua=1)>; 2007 Accessed 05.10.16.
13. Mushkudiani N, Engel D, Steyerberg E, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24(2):259-69.
14. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg E, Lingsma H, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10): 1683-96.
15. Langlois JA, Sattin RW. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for disease control and prevention (CDC). *J Head Trauma Rehab*. 2005; 20(3): 187-8.
16. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*. 1974; 2(7872): 81-4.
17. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol*. 2017; 16(6): 452–64.
18. Meaney DF, Cullen DK. Biomechanical basis of traumatic brain injury. In: Winn RH, editor. *Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. p. 2755-63.
19. Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(6): 711–8.
20. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):161-2.
21. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, Canavesi K, Beretta L, Citerio G, et al. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *J Neurotrauma*. 2004;21(9):1131-40.

22. Copes WS, Champion HR, Sacco WJ, Lawnick MM, Gann DS, Gennarelli T, et al. Progress in characterizing anatomic injury. *J Trauma*. 1990;30(10):1200-7.
23. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R, Counelis G, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 1997;86(4):633-41.
24. Kinoshita K. Traumatic brain injury: Pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care*. 2016;4(1):1-10.
25. Hill L, Anaesthesia S, Hospital RO, Gwinnutt C, Neuroanaesthetist C, Hospital H. Cerebral Physiology Part 1 - Cerebral Blood Flow and Pressure Anaesthesia Tutorial of The Week 69 1 st october 2007 Part 1 : Cerebral Blood Flow. *Blood*. 2007;(October):1-8.
26. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma*. 1990;30(8):933-40.
27. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg*. 1997;87(1):9-19.
28. Macfarlane R, Moskowitz MA, Sakas DE, Tasdemiroglu E, Wei EP, Kontos HA. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J Neurosurg*. 1991;75(6):845-55.
29. De Salles AA, Muizelaar JP, Young HF. Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery*. 1987;21(1):45-50.
30. Sakas DE, Bullock MR, Patterson J, Hadley D, Wyper DJ, Teasdale GM. Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomenon? *J Neurosurg*. 1995;83(2):277-84.
31. Dias C, Maia I, Cerejo A, Varsos G, Smielewski P, Paiva JA, et al. Pressures, flow, and brain oxygenation during plateau waves of intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):124-32.

32. Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA, Nguyen T, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. *J Neurosurg.* 1996;85(5):762–71.
33. Ojha BK, Jha DK, Kale SS, Mehta VS. Trans-cranial Doppler in severe head injury: evaluation of pattern of changes in cerebral blood flow velocity and its impact on outcome. *Surg Neurol.* 2005;64(2):174–9.
34. Chierigato A, Noto A, Tanfani A, Bini G, Martino C, Fainardi E. Hyperemia beneath evacuated acute subdural hematoma is frequent and prolonged in patients with an unfavorable outcome: a xe-computed tomographic study. *Neurosurgery.* 2009;64(4):705–17.
35. Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. *New Horiz* 1995;3(3):366-75.
36. Sheriff FG, Hinson HE. Pathophysiology and Clinical Management of Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in the ICU. *Semin Neurol.* 2015; 35(1): 42–9.
37. Xiong Y, Gu Q, Peterson PL, Muizelaar JP, Lee CP. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma.*1997;14(1):23–34.
38. Yakovlev AG, Knoblach SM, Fan L, Fox GB, Goodnight R, Faden AI. Activation of CPP32-like caspases contributes to neuronal apoptosis and neurological dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 1997;17(19):7415–24.
39. Hall ED, Detloff MR, Johnson K, Kupina NC. Peroxynitrite-mediated protein nitration and lipid peroxidation in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21(1):9–20.
40. Sawauchi S, Abe T. The effect of haematoma, brain injury, and secondary insult on brain swelling in traumatic acute subdural haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(6):531-6.
41. Unterberg AW, Stover JF, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 2004;129(4):1021-9.

42. Jullienne A, Obenaus A, Ichkova A, Savona-baron C. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci Res J Neurosci Res.* 2017;94(7):609–22.
43. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):452-64.
44. Stein DM, Brenner M, Hu PF, Yang S, Hall EC, Stansbury LG, et al. Timing of Intracranial Hypertension Following Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.*2013;18(3):332-40.
45. Le Roux P. Intracranial pressure after the BEST TRIP trial:a call for more monitoring. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):141–7.
46. Kostić A, Stefanović I, Novak V, Veselinović D, Ivanov G, Veselinović A. Prognostic significance of intracranial pressure monitoring and intracranial hypertension in severe brain trauma patients.*Med Pregl.* 2011;64(9-10):461-5.
47. Hawthorne C, Piper I. Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2014;121(5):1–16.
48. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15.
49. Chesnut RM. Intracranial pressure monitoring: headstone or a new head start. The BEST TRIP trial in perspective. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):771-4.
50. Murthy T, Bhatia P, Sandhu K, Prabhakar T, Gogna RL. Secondary Brain Injury: Prevention and Intensive Care management. *Indian J Neurotrauma.* 2005;2(1):7–12.
51. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.*2007;99(1):4-9.
52. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91(5):750-60.



53. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):17-35.
54. Feyen BF, Sener S, Jorens PG, Menovsky T, Maas AI. Neuromonitoring in traumatic brain injury. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(8):949-58.
55. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg.* 1991;75(5):159-66.
56. Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR. Determinants of mortality in patients with severe blunt injury. *Arch Surg.* 2002;137(3):285-90.
57. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg.* 2001;136(10):1118-23.
58. Saini NS, Rampal V, Dewan Y, Grewal SS. Factors predicting outcome in patients with severe head injury: Multivariate analysis. *Indian J Neurotrauma.* 2012;9(1):45–8.
59. Jeremitsky E, Omert L, Dunham MC, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of Poor Outcome the Day after Severe Brain Injury: Hypothermia, Hypoxia, and Hypoperfusion. *The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care.* 2003;54(2):312–9.
60. Butcher I, Maas AI, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):294-302.
61. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):287-93.
62. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Secondary insults in severe head injury—do multiply injured patients do worse? *Crit Care Med.* 2001;29(6):1116–23.
63. Sobuwa S, Hartzenberg HB, Geduld H. Predicting outcome in severe traumatic brain injury using a simple prognostic model. *S Afr Med J.* 2014;104(7):492-4.

64. Shahlaie K, Zwienenberg-Lee M, Muizelaar JP. Clinical Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. In: Winn H, editor. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. p.2843-58.
65. Sinclair HL, Andrews PJD. Bench-to-bedside review : Hypothermia in traumatic brain injury. 2010;1–10.
66. Shaefi S, Mittel AM, Hyam JA, Boone MD, Chen CC, Kasper EM. Hypothermia for severe traumatic brain injury in adults: Recent lessons from randomized controlled trials. Surg Neurol Int. 2016;7:103.
67. Saadat S, Akbari H, Khorramirouz R, Mofid R, Rahimi Movaghar V. Determinants of mortality in patients with traumatic brain injury. Turkish J Trauma Emerg Surg. 2012;18(3):219–24.
68. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. Crit Care Med. 2004;32(7):1489-95.
69. Griesdale DEG, Tremblay MH., McEwen J, Chittock DR. Glucose Control and Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury Neurocrit Care. 2009;11(3):311–6.
70. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemc control in neurocritical care patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012;16(5):R203.
71. Bilotta F, Rosa G. Optimal glycemc control in neurocritical care patients. Critical Care. 2012;16(5):163.
72. Mutschler M, Nienaber U, Wafaisade A, Brockamp T, Probst C, Paffrath T, et al. The impact of severe traumatic brain injury on a novel base deficit- based classification of hypovolemic shock. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2014;22(1):1–7.
73. Kramer AH, David AZ. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. Crit Care. 2009; 13(3):89.
74. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballos A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. Intensive Care Med. 2006;32(11):1733-40.

75. Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012;70(6):1334–45.
76. Garvin R, Mangat HS. Emergency Neurological Life Support: Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2017;27(s1):159–69.
77. Kleindienst A, Hannon M, Buchfelder M, Verbalis JG. Hyponatremia in Neurotrauma: The Role of Vasopressin. *J Neurotrauma*. 2016;33(7):615-24.
78. Faul MXL, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
79. Chang WT, Badjatia N. Neurotrauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(4):889-905.
80. Stiver SI, Manley GT. Prehospital management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008;25(4):E5.
81. Marehbian J, Muehlschlegel S, Edlow BL, Hinson HE, Hwang DY. Medical Management of the Severe Traumatic Brain Injury Patient. *Neurocrit Care*. 2017;27(3):430–46.
82. Haddad S, Arabi Y. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20(1):12.
83. Moppett IK. Traumatic brain injury: Assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):18–31.
84. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(2):171-86.
85. Chowdhury T, Kowalski S, Arabi Y, Dash H. Pre-hospital and initial management of head injury patients: an update. *Saudi Journal of Anesthesia*. 2014;8(1):114–20.
86. Brain Trauma Foundation. Guidelines for Management of Severe Traumatic Brain Injury, 4th Edition. (2016). Available from: [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines\\_for\\_Management\\_of\\_Severe\\_TBI\\_4th\\_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf). Accessed: 12.8.2016.

87. American College of Surgeons Committee on Trauma. Best Practices in the Management of Traumatic Brain Injury. (2015). Available from: <https://www.facs.org/~media/files/quality%20programs/trauma/tqip/traumatic%20brain%20injury%20guidelines.ashx>. Accessed: 11.05.2017.
88. Khormi YH, Gosadi I, Campbell S, Senthilselvan A, O'Kelly C, Zygun D. Adherence to Brain Trauma Foundation guidelines for management of traumatic brain injury patients: Study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4(1):1–5.
89. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2006;6:38.
90. Theadom A, Feigin V, Reith F.C., Maas A.I.R. Epidemiology of traumatic brain injury. In: Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. p. 2748-53.
91. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health*. 2016;1(2):76–83.
92. Turgeon AF, Lauzier F, Zarychanski R, Fergusson DA, Léger C, McIntyre LA, et al. Prognostication in critically ill patients with severe traumatic brain injury: The TBI-Prognosis multicentre feasibility study. *BMJ Open*. 2017;7(4):1–7.
93. Husson E, Ribbers G, Willemse-van Son A, Verhagen A, Stam H. Prognosis of six-month functioning after moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010;42:425–36.
94. Strnad M, Borovnik Lesjak V, Vujanović V, Križmarić M. Predictors of mortality in patients with isolated severe traumatic brain injury. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(3–4):110–4.
95. Hofman K, Primack A, Keusch G, Hrynkow S. Addressing the growing burden of trauma and injury in low- and middle-income countries. *Am J Public Health* 2005;95(1):13-7.
96. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):442.

97. Schirmer-Mikalsen K, Moen KG, Skandsen T, Vik A, Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: A prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(1):46–55.
98. Grigorakos L, Alexopoulou A, Tzortzopoulou K, Stratouli S, Chroni D, Papadaki E, et al. Predictors of Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Clin Res* 2017;1:1–4.
99. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AI. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):543–54.
100. Urbanek F, Frink M, Grün O, Lohse R, Hildebrand F, Andruszkow H. Trauma & Treatment Current Opinions on Epidemiology , Treatment and Outcome After Traumatic Brain Injury. 2012;1–6.
101. Agrawal M, Joshi M. Impact of rehabilitation on functional outcome during the first year of moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2014;28(3):292-7.
102. Schaub C, Peters C, Peters S. Behavioral strategies for assessing and promoting community readiness in brain injury rehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 2012;31(1):41-9.
103. Davies G, Chesters A. Transport of the trauma patient. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(1): 33–7.
104. Parmentier-Decrucq E, Poissy J, Favory R, Nseir S, Onimus T, Guerry MJ, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: incidence and risk factors. *Ann Intensive Care* 2013; 3(1):10.
105. Arthur KR, Kelz RR, Mills AM, Reinke CE, Robertson MP, Sims CA, et al. Interhospital transfer: an independent risk factor for mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2013;79(9): 909–13.
106. Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, Leitgeb J, Janciak I, Brazinova A, et al. Epidemiology, treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status. *European Journal of Public Health*. 2008;18(6): 575–80.

107. Dunn LT. Secondary insults during the interhospital transfer of head-injured patients: an audit of transfers in the Mersey Region. *Injury*. 1997; 28(7): 427–31.
108. Andelic N, Anke A, Skandsen T, Sigurdardottir S, Sandhaug M, Ader T, et al. Incidence of Hospital-Admitted Severe Traumatic Brain Injury and In-Hospital Fatality in Norway: A National Cohort Study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):259–67.
109. Aras Y, Sabanci PA, Unal TC, Aydoseli A, Izgi N. Epidemiologic study in hospitalized patients with head injuries. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(4):467–73.
110. Tobia KU, Azeezb AL, Agbediaa SO. Outcome of traumatic brain injury in the intensive care unit: a five-year review. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2016; 22(5):135–9.
111. Salehi O, Dezfuli SAT, Namazi SS, Khalili MD, Saeedi M. A new injury severity score for predicting the length of hospital stay in multiple trauma patients. *Trauma Mon*. 2016;21(1):1–5.
112. Crash MRC, Collaborators T. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008;336(7641):425–9.
113. Sveen U, Roe C, Sigurdardottir S, Skandsen T, Andelic N, Manskow U, et al. Rehabilitation pathways and functional independence one year after severe traumatic brain injury. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(5):650–61.
114. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury*. 2012;43(11):1833-7.
115. Brenner M, Stein DM, Hu PF, Aarabi B, Sheth K, Scalea TM. Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1135-9.
116. Protheroe RT, Gwinnutt CL. Early hospital care of severe traumatic brain injury. *Anaesthesia*. 2011;66(11):1035–47.
117. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: Early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci*. 2013;15(1):309–41.

118. Sookplung P, Siriussawakul A, Malakouti A, Sharma D, Wang J, Souter MJ, et al. Vasopressor use and effect on blood pressure after severe adult traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):46–54.
119. Dash HH, Chavali S. Management of traumatic brain injury patients. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(1):12–21.
120. Imoigele P, Aisiku, David M, Silvestri, and Claudia S. Robertson. *Critical Care Management of Traumatic Brain Injury*. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. p. 2876-97.
121. Michaud LJ, Rivara FP, Longstreth WT, Grady MS. Elevated initial blood glucose levels and poor outcome following severe brain injuries in children. *J Trauma*. 1991;31(10):1356–62.
122. Kafakim SB, Alaedinim K, Qorbanim A, Asadianm L, Haddadi K. Hyperglycemia: A predictor of death in severe head injury patients. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2016;9:43–6.
123. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2000;46(2):335–43.
124. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
125. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56(5): 1058–62.
126. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg*. 1989;210(4):466–72.
127. Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*. 2015;7(43):71052-61.
128. Schaan M, Strowitzki M. Intensive care management of traumatic brain injury. *Trauma und Berufskrankheit*. 2011;13(1):171–5.

129. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
130. Meier R, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Keel M, Steiger P, et al. Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2008;12(4):98.
131. Zafar SN, Iqbal A, Farez MF, Kamatkar S, de Moya MA: Intensive insulin therapy in brain injury: a meta-analysis. *J Neurotrauma.* 2011; 28(7):1307-17.
132. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care.* 2008;12(5):120.
133. Holbein M, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Cottini SR, Keel M, et al. Differential influence of arterial blood glucose on cerebral metabolism following severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2009;13(1):13.
134. Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney DH. Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2009;11(2):151-7.
135. Yokobori S, Yokota H. Targeted temperature management in traumatic brain injury. *J Intensive Care.* 2016;4:28.
136. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* 2008;371(9628):1955–96.
137. Rubiano AM, Sanchez AI, Estebanez G, Peitzman A, Sperry J, Puyana JC. The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury.* 2013;44(9):1219-25.
138. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR , et al. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(3):293–301.
139. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1296–1301.



140. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):823–32.
141. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Young HF, et al. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma.* 2002;19(5):559–71.
142. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever: Review of Pathophysiology, Evaluation, and Management. *J Intensive Care Med.* 2017;32(2):124–9.
143. Kimberger O, Quast S. The significance of core temperature - Pathophysiology and measurement methods. 2014; Available from: <https://www.draeger.com/Products/Content/t-core-bk-9068132-en.pdf> Accessed: 14.2.2018.
144. Childs C, Lunn KW. Clinical review: Brain-body temperature differences in adults with severe traumatic brain injury. *Crit care.* 2013;17(2):222.
145. Rossi S. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(4):448–54.
146. Sacho RH, Vail A, Rainey T, King AT, Childs C. The Effect of Spontaneous Alterations in Brain Temperature on Outcome: A Prospective Observational Cohort Study in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2010; 27(12):2157-64.
147. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: Physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012(Figure 1).
148. De Deyne CS. Therapeutic hypothermia and traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(2):258–62.
149. Li P, Yang C. Moderate hypothermia treatment in adult patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj.* 2014;28(8):1036-41.
150. Adelson DP, Ragheb J, Kanav P, Brockmeyer D, Beers SR, Brown SD, et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery.* 2005;56(4):740–54.

151. Povlishock JT, Wei EP. Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(3):333–40.
152. Cairns CJ, Andrews PJ. Management of hyperthermia in traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(2):106–10.
153. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008; 39(11):3029–35.
154. Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19(7):869–74.
155. Badjatia N. Fever control in the neuro-ICU: why, who, and when? *Current Opinion in Critical Care*. 2009;15(2):79–82.
156. Traumatic Brain Injury: Traumatic Brain Injury (TBI): Merck Manual Professional [Internet]. Available from:[http://www.merckmanuals.com/professional/injuries\\_poisoning/traumatic\\_brain\\_injury\\_tbi/traumatic\\_brain\\_injury.html?qt=brain+contusion&alt=sh](http://www.merckmanuals.com/professional/injuries_poisoning/traumatic_brain_injury_tbi/traumatic_brain_injury.html?qt=brain+contusion&alt=sh). Accessed: 01.03.2017.
157. Fouche Y, Sikorski R, Dutton RP. Changing paradigms in surgical resuscitation. *Crit Care Med*. 2010; 38(9):411–20.
158. Cohn SM: Potential benefit of vasopressin in resuscitation of hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2007; 62(6):56–7.
159. Voelckel WG, Convertino VA, Lurie KG, Karlbauer A, Schochl H, Lindner KH, et al. Vasopressin for hemorrhagic shock management: revisiting the potential value in civilian and combat casualty care. *J Trauma*. 2010; 69(1):69–74.
160. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg*. 2011; 35(2):430-9.
161. Rahimi S, Bidabadi E, Mashouf M, Seyed Saadat SM, Rahimi S. Prognostic value of arterial blood gas disturbances for in-hospital mortality in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir*. 2014;156(1):187–92.

162. Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):108-14.
163. Gardner AJ, Zafonte R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2016.
164. Raj R. Prognostic models in traumatic brain injury. 2014. 1-78 p.
165. Ho KM, Burrell M, Rao S. Extracranial injuries are important in determining mortality of neurotrauma. *Crit Care Med* 2010;38(7):1562–8.
166. Heinzelmann M, Platz A, Imhof HG. Outcome after acute extradural haematoma, influence of additional injuries and neurological complications in the ICU. *Injury* 1996;27(5):345–9.
167. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant*. 2017;26(7):1118–30.
168. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2002;28(11):1555–62.
169. Leitgeb J, Mauritz W, Brazinova A, Majdan M, Janciak I, Wilbacher I, et al. Glasgow Coma Scale score at intensive care unit discharge predicts the 1-year outcome of patients with severe traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2013;39(3):285–92.
170. Nemunaitis G, Roach MJ, Claridge J, Mejia M. Early Predictors of Functional Outcome After Trauma. *PM R*. 2016;8(4):314–20.
171. Albrecht JS, McCunn M, Stein DM, Simoni-Wastila L, Smith GS. Sex Differences in Mortality Following Isolated Traumatic Brain Injury among Older Adults. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81(3): 486–92.
172. Stocchetti N, Paternò R, Citerio G, Beretta L, Colombo A. Traumatic brain injury in an aging population. *J Neurotrauma*. 2012;29(6):1119–25.

173. Spaite DW, Hu C, Bobrow BJ, Chikani V, Sherrill D, Barnhart B, et al. Mortality and prehospital blood pressure in patients with major traumatic brain injury: Implications for the hypotension threshold. *JAMA Surg.* 2017;152(4):360–8.
174. Ngwenya L, Foreman B. University Hospital Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury : Adults General Information. 2016;(November):1–6.
175. Randall M. Chesnut, M.D.Jamshid Ghajar, M.D.Andrew I.R. Maas, M.D.Donald W. Marion, M.D.Franco Servadei, M.D.Graham M. Teasdale, M.D.Andreas Unterberg, M.D.Hans von Holst, M.D.Beverly C. Walters MD. Early Indicators Of Prognosis in Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2009;17(6/7):557–627.
176. Goodman JC. Neuropathology of Traumatic Brain Injury. In: Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. p. 2765-76.
177. Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, Enas GG, Choi SC, Kishore PR, et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. *J Neurosurg.*1981;54(6):751-62.
178. Benzer A, Traweger C, Ofner D, Marosi M, Luef G, Schmutzhard E. Statistical modelling in analysis of outcome after trauma: Glasgow Coma Scale and Innsbruck Coma Scale. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*1995;30(4):231-5.
179. Marion DW. Optimum serum glucose levels for patients with severe traumatic brain injury. *F1000 medicine reports.* 2009;1:42.

## SKRAĆENICE

ALS- napredne mere životne potpore (Advanced life support)

BBB – krvnomoždana barijera (blood brain barriere)

BLS- osnovne mere životne potpore (Basic life support)

CBF- moždani krni protok (cerebral blood flow)

CBV- moždani krvni volumen (cerebral blood volume)

CMRO<sub>2</sub>- moždana potrošnja kiseonika (cerebral metabolic rate of O<sub>2</sub>)

CPP- moždani perfuzioni pritisak (cerebral perfusion pressure)

CSF- cerebrospinalna tečnost (cerebrospinal fluid)

CT- kompjuterizovana tomografija (Computed tomography)

EEG- elektroencefalografija (electroencephalography)

GCS - Glazgovska skala koma (Glasgow Coma Scale)

GOS- Glazgovska skala ishoda (Glasgow Outcome Scale)

ICP- intrakranijalni pritisak (Intracranial pressure)

IMPACT- (International Mission for Prognosis and Clinical Trial)

JIL- Jedinica intenzivnog lečenja

KCV- Klinički centar Vojvodine

MAP- srednji arterijski pritisak (mean arterial blood pressure)

PaCO<sub>2</sub>- Parcijalni pritisak ugljen dioksida

PaO<sub>2</sub>- Parcijalni pritisak kiseonika

pH- mera aciditeta i alkalnosti tečnosti

RCT- Randomizovana klinička studija (Randomised clinical trials)

SIADH-sindrom neadekvatne sekrecije antidiureznog hormona (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion)

SpO2- Saturacija krvi kiseonikom

ŠUK-Šećer u krvi

TMO- Traumatsko moždano oštećenje (Traumatic brain injury-TBI)

TTMO - Teško traumatsko moždano oštećenje

UC- Urgentni centar