

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dr Kristina S. Radinović**

**FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU**  
**POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD**  
**PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2014. god.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

**Dr Kristina S. Radinović**

**RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE  
DELIRIUM IN HIP-FRACTURE PATIENTS**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2014.**

**Mentor:**

Prof. dr Ljiljana Marković-Denić,  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

**Članovi komisije:**

Prof. dr Branko Milaković,  
Medicinski fakultet u Beogradu,  
predsednik komisije

---

Prof. dr Aleksandar Lešić,  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

**Komentor:**

Prof. dr Vesna Bumbaširević,  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

Prof. dr Dušan Đurić,  
Fakultet Medicinskih nauka u Kragujevcu

---

*Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr Ljiljani Marković-Denić,  
za ogromno znanje koje mi je nesebično prenela, za veliku  
podršku da istrajem u svakom trenutku i za  
neizmerno strpljenje koje je uvek imala.*

*Iskrenu i veliku zahvalnost dugujem svom komentoru,  
prof dr. Vesni Bumbaširević, na ukazanom poverenju i podršci koju mi je  
uvek pružala.*

*Posebno se zahvaljujem prof. dr Jeleni Marinković, koja mi je pokazala pravi  
put kroz statistiku primenjenu u ovom doktorskom radu.*

*Zahvaljujem se svim članovima komisije,  
prof. dr Branku Milakoviću, prof. dr Aleksandru Lešiću i prof. dr Dušanu Đuriću,  
na korisnim sugestijama.*

*Zahvaljujem se celokupnom kolektivu Klinike za ortopedsku  
hirurgiju i traumatologiju KCS, na razumevanju i  
pomoći tokom izrade doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se Katedri za anesteziologiju sa reanimatologijom,  
Medicinskog fakulteta u Beogradu, što mi je omogućila da  
se usavršavam iz oblasti anesteziologije.*

*Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj porodici, bez čije velike ljubavi i  
razumevanja ova doktorska disertacija ne bi bila potpuna.*

# FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA

## *Sažetak*

Prelom kuka predstavlja veoma čestu traumu kod osoba starijeg uzrasta. Jedna od najčešćih komplikacija kod ovih pacijenata nakon operacije preloma kuka je delirijum.

Ciljevi ove disertacije su bili da se sagledaju faktori rizika vezani za pacijenta kao i za hospitalizaciju i hiruršku intervenciju koji su od značaja za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka.

Praćeno je 277 pacijenata starosti  $\geq 50$  godina sa akutnim prelomom kuka operativno lečenih na Institutu za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 1.4.2010. do 1.4.2011. godine. Ispitivan je uticaj demografskih i socioekonomskih karakteristika, mesta preloma, same hirurške intervencije i vrste anestezije, fizičkog zdravlja, broj lekova u ličnoj terapiji, kognitivnog statusa, poremećaja raspoloženja, funkcionalnog statusa, dužine bolničkog lečenja, pojave komplikacija i postoperativnog bola na pojavu postoperativnog delirijuma.

Nezavisni prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka prema multivarijantnoj regresionoj analizi su; stariji uzrast ( $\geq 85$  god.), oštećenje vida, depresija na prijemu, teško kognitivno oštećenje, dehidracija (urea/kreatinin odnos  $\geq 14$ ), lošiji fizički status pacijenata, kao i prisustvo jakog akutnog postoperativnog bola. Od ovih faktora rizika, teško kognitivno oštećenje i jak akutni bol prvog postoperativnog dana su bili najjače povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma.

Na osnovu rezultata ove disertacije predlaže se uvođenje interventnih mera kojima bi se delovalo na preventibilne faktore rizika radi redukcije incidencije postoperativnog delirijuma sa ciljem sprečavanja komplikacija i smanjenje mortaliteta kod starijih pacijenata nakon preloma kuka.

**Ključne reči:** delirijum, faktori rizika, prelom kuka

Naučna oblast: Epidemiologija

# **RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE DELIRIUM IN HIP-FRACTURE PATIENTS**

## *Abstract*

Hip fracture in the geriatric population is a common injury. One of the most frequent complication in these patients is postoperative delirium.

The aims of this dissertation were to examine the patient-related, hospitalization-related, and surgery-related risk factors for occurrence of postoperative delirium in hip-fracture patients.

A total of 277 community-dwelling elderly patients ( $\geq 50$  years) who underwent surgery for hip fracture were observed at the Clinics for Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia in the period 1.4.2010.-1.4.2011. On admission sociodemographic data, data related to the fracture, cognitive function, presence of depression, functional status, length of hospital stay, postoperative complications and postoperative pain were evaluated.

According to multivariate regression analysis independent predictors for postoperative delirium after hip fracture surgery were age, vision impairment, depression on admission, severe cognitive impairment, dehydration (urea/creatinin ratio  $\geq 14$ ), poor physical status, and severe postoperative pain. The severe cognitive impairment and severe postoperative pain were strongly related to postoperative delirium.

Intervention programs for reducing the incidence of delirium should be introduced into routine clinical practice in order to prevent complications and reduced mortality.

**Key words:** delirium, risk factors, hip fracture

Scientific area: Epidemiology

# SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. DELIRIJUM – definicija, terminologija i tipovi.....	3
1.1.1. Sličnosti i razlike između delirijuma, demencije i depresije.....	4
1.1.2. Faktori rizika za nastanak delirijuma.....	6
1.1.3. Delirijum i postoperativna kognitivna disfunkcija.....	8
1.2. EPIDEMIOLOGIJA, KLASIFIKACIJA I LEČENJE PRELOMA KUKA.....	9
1.2.1. Epidemiološke karakteristike preloma kuka.....	9
1.2.2. Klasifikacija i lečenje preloma kuka.....	9
1.3. DELIRIJUM KOD HIRURŠKIH PACIJENATA.....	12
1.3.1. Učestalost delirijuma kod hirurških pacijenata.....	12
1.3.2. Patofiziologija delirijuma kod hirurških pacijenata.....	13
1.3.3. Delirijum kod pedijatrijskog hirurškog pacijenta.....	15
1.4. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK DELIRIJUMA KOD PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA.....	17
1.4.1. Faktori rizika za nastanak preoperativnog i postoperativnog delirijuma.....	17
1.5. UTICAJ DELIRIJUMA NA ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA.....	20
1.5.1. Uticaj delirijuma na mortalitet nakon preloma kuka.....	20
1.5.2. Uticaj na dužinu hospitalizacije.....	20
1.5.3. Uticaj na komplikacije nakon preloma kuka.....	21
1.6. ZNAČAJ DELIRIJUMA ZA LEČENJE PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA.....	22
1.6.1. Prevencija i lečenje delirijuma.....	22
2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE.....	26
3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA.....	27
3.1. Ispitanici.....	27
3.2. Primenjeni instrumenti – upitnici.....	29
3.3. Statistička analiza prikupljenih podataka.....	33
4. REZULTATI.....	35
4.1. DESKRIPCIJA POPULACIJE.....	35
4.1.1. Sociodemografske karakteristike pacijenata.....	36
4.1.2. Karakteristike koje se odnose na prelom i hiruršku intervenciju kod operisanih pacijenata.....	37
4.1.3. Karakteristike pacijenata koje se odnose na fizički status na prijemu.....	38
4.1.4. Perioperativne karakteristike pacijenata.....	40
4.1.5. Karakteristike pacijenata koje se odnose na delirijum, poremećaj raspoloženja i kognitivni status.....	42
4.2. AKUTNI POSTOPERATIVNI BOL.....	44

4.2.1. Prediktori za nastanak jakog akutnog postoperativnog bola .....	44
4.3. DELIRIJUM .....	47
4.3.1. Prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka .....	47
4.3.2. Uticaj delirijuma na kratkoročne ishode nakon operacije preloma kuka.....	53
4.4. UDRUŽENI SINDROM DELIRIJUMA I DEPRESIJE.....	55
4.4.1. Prediktori za nastanak udruženog sindroma delirijuma i depresije .....	55
4.4.2. Uticaj delirijuma, depresije i udruženog sindroma delirijuma i depresije na kratkoročne ishode.....	57
4.4.3. Logistička i linearna regresiona analiza prediktora posmatranih ishoda.....	60
4.5. PROPENZITI SKOR ANALIZA .....	64
4.5.1. Efekat delirijuma na posmatrane ishode.....	66
5. DISKUSIJA .....	68
5.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA .....	68
5.2. PREDIKTORI ZA NASTANAK POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA .....	71
5.3. PREDIKTORI ZA JAK AKUTNI POSTOPERATIVNI BOL.....	74
5.4. UDRUŽENI SINDROM DELIRIJUMA I DEPRESIJE.....	76
5.4.1. Incidencija i faktori rizika.....	76
5.4.2. Uticaj udruženog sindroma delirijuma i depresije na ishode.....	76
5.5. UTICAJ DELIRIJUMA NA ISHODE .....	78
5.5.1. Propenziti skor za delirijum – prediktivni model .....	78
5.5.2. Delirijum i ishodi.....	79
5.5.3. Preventivne strategije .....	80
6. ZAKLJUČAK.....	81
7. LITERATURA .....	83
BIOGRAFIJA.....	101



# 1.UVOD

Prelom kuka predstavlja veoma čestu traumu kod osoba starijeg uzrasta. Incidencija ovog poremećaja zdravlja stalno se povećava prateći trend starenja populacije širom sveta. Prosečna starost pacijenata sa prelomom kuka je 80 godina, a najčešći mehanizam povređivanja je pad sa sopstvene visine. <sup>1</sup> Žene imaju četiri puta češće prelome kuka u odnosu na muškarce usled osteoporoze, koja se češće javlja kod osoba ovog pola. <sup>2</sup> Faktori rizika za nastanak pada i preloma kod starije populacije su brojni, kao što su mišićna slabost, istorija ranijih padova, poremećaj ravnoteže, oštećenje vida, artritis, kognitivno oštećenje, depresija i faktori udruženi sa osteoporozom. <sup>3-6</sup>

Brojni prateći komorbiditeti su često prisutni kod pacijenata sa prelomom kuka, što može uticati na ishod lečenja, prolongirati oporavak i povećati učestalost postoperativnih komplikacija.

Jedna od najčešćih komplikacija kod starijih pacijenata nakon operacije preloma kuka je delirijum. <sup>7</sup> Delirijum predstavlja akutno konfuzno stanje sa poremećajem nivoa svesti i smanjenom sposobnošću za fokusiranje, održavanje ili preusmeravanje pažnje.<sup>7,8</sup> Delirijum je često nedijagnostikovano, pogrešno dijagnostikovano ili nedovoljno lečen. Međutim, treba imati u vidu da ovo stanje ima ozbiljne posledice po hirurškog pacijenta uključujući loš funkcionalni oporavak, produženu hospitalizaciju, povećan mortalitet, a dovodi i do povećanja troškova lečenja. <sup>9,10</sup> Osim toga, delirijum može biti prvi indikator demencije kod starijih, a može ostaviti i trajne posledice na kognitivnu funkciju. <sup>11</sup> Prevalencija delirijuma nakon operacije kuka u SAD-u se kreće od 5% do 61% operisanih pacijenata.<sup>9,10</sup> Ovo akutno konfuzno stanje može biti potpuno prevenirano kod jedne trećine pacijenata sa poznatim faktorima rizika ili se može smanjiti prevalencija teškog delirijuma za oko 50%.<sup>9</sup>

Druge komplikacije nakon operacije kuka, kao što su tromboembolijske komplikacije (tromboza dubokih vena i plućna embolija) su vrlo opsežno istraživane. Međutim, morbiditet i mortalitet udruženi sa postoperativnim delirijumom su mnogo veći u poređenju sa morbiditetom i mortalitetom udruženim sa tromboembolijskim komplikacijama. Takođe, troškovi lečenja preloma kuka usled nastalih

postoperativnih komplikacija mogu značajno opteretiti finansijski budžet zdravstvenog sistema.

Stoga, identifikovanje faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod starijih pacijenata sa prelomom kuka je neophodno radi njegove prevencije i poboljšanja ishoda lečenja ovih pacijenata.

## 1.1. DELIRIJUM – definicija, terminologija i tipovi

Delirijum kao koncept datira još od doba Hipokrata, pre 2500 godina, kada se rečju *phrenitis* opisivao prolazni mentalni poremećaj karakterisan nesanicom, uznemirenošću i agitacijom.<sup>12</sup> Sam termin „delirijum” je prvi put upotrebio rimski lekar Celsus u I veku naše ere za označavanje iluzija i poremećaja percepcije kod pacijenata koji imaju groznicu.<sup>13</sup> Termin „delirijum“ potiče od latinske reči *delirare* što znači „skrenuti sa puta”.<sup>14</sup> Od tada je ovaj koncept pretrpeo dosta pokušaja definicija i redefinicija. Od 1992. god. uveden je u medicinsku literaturu termin „akutno konfuzno stanje”<sup>15,16</sup> koje se danas širom koristi i predstavlja jedini prihvaćen sinonim za delirijum. Međutim i dalje se može naći u literaturi različita terminologija za isti fenomen: organski moždani sindrom, akutna konfuzija, postoperativna konfuzija, cerebralna insuficijencija, egzogena psihoza i drugo.<sup>17,18</sup>

Prema poslednjem revidiranom pravilniku američkog udruženja psihijatara (APA- *American Psychiatric Association*) za postavljanje dijagnoze mentalnih poremećaja, DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2000),<sup>19</sup> delirijum (akutno konfuzno stanje) predstavlja akutni, prolazni, neuropsihijatrijski sindrom sa organskom etiologijom, karakterisan poremećajem pažnje i kognitivne funkcije koji se javlja tokom nekoliko sati ili dana i ima fluktuirajući tok tokom dana. Često je prisutan poremećaj ciklusa spavanje-budnost.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze delirijuma obuhvataju prisustvo četiri klinički značajne karakteristike (tabela 1).

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za delirijum

<b>A</b>	Poremećaj svesti sa nejasnim doživljajem okoline i redukovanom sposobnošću za fokusiranje, održavanje i preusmeravanje pažnje
<b>B</b>	Promene u kognitivnoj funkciji (gubitak memorije, dezorijentacija, poremećaj govora) ili poremećaj percepcije koji nije posledica prethodno utvrđene demencije ili demencije koja je u razvoju
<b>C</b>	Klinička slika se razvija veoma brzo – tokom nekoliko sati ili dana i fluktuirá tokom dana
<b>D</b>	Dokaz da je poremećaj uzrokovan direktnom fiziološkom posledicom medicinskog stanja ili intoksikacije supstancama ili apstinencije ili neželjenim dejstvom lekova ili je višestruke etiologije

Izvor: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Na osnovu poremećaja psihomotornog ponašanja mogu se razlikovati tri tipa delirijuma: **hiperbudni–hiperaktivni**, **hipobudni–hipoaktivni** i **mešani**.<sup>16,20,21</sup> Hiperbudni-hiperaktivni pacijent je konfuzan i agitiran, često pokazuje halucinacije, strah, ljutnju, kao i hiperaktivnost simpatičkog nervnog sistema.<sup>21,22</sup> Nasuprot, hipobudan-hipoaktivan pacijent pokazuje malo spontane aktivnosti, spor je u odgovoru na stimulse, letargičan je i izgleda apatično, može pokazivati psihotične karakteristike (iluzije i poremećaj percepcije).<sup>23</sup> Kod mešanog tipa simptomi hiperaktivnog i hipoaktivnog delirijuma su udruženi.<sup>21,24</sup> Mali procenat pacijenata koji postanu delirantni nema psihomotorne poremećaje.

### 1.1.1. Sličnosti i razlike između delirijuma, demencije i depresije

Imajući u vidu šaroliku kliničku sliku delirijuma, veoma je važno razlikovati ga od demencije i depresije. Neretko se demencija pogrešno dijagnostikuje kao

delirijum zbog kliničke slike sa sličnim ili istim simptomima. Prema istraživanju koje su sproveli *Farrelli* i *Ganzini*, 42% starijih pacijenata koji su bili upućeni u psihijatrijske ustanove pod dijagnozom depresije, imalo je –u stvari delirijum.<sup>25</sup> U tabeli 2 prikazane su osnovne karakteristike delirijuma, demencije i depresije.

Tabela 2. Osnovne karakteristike delirijuma, demencije i depresije

	<b>Delirijum</b>	<b>Demencija</b>	<b>Depresija</b>
<b>Početak</b>	Akutni	Podmukao	Varijabilan
<b>Tok</b>	Fluktuirajući	Progresivan	Dnevne varijacije
<b>Svest</b>	Izmenjena	Očuvana do kasnog stadijuma	Očuvana
<b>Pažnja</b>	Smanjena	Očuvana	Smanjena
<b>Memorija</b>	Kratkoročna memorija slaba	Kratkoročna memorija slaba	Normalna
<b>Mišljenje</b>	Dezorganizovano, inkoherentno	Teškoće sa apstraktnim mišljenjem	Očuvano, Slabo vrednovanje sebe, Beznadežnost
<b>Opažanje</b>	Pogrešna interpretacija Halucinacije Iluzije	Obično normalno (izuzetak demencija Lewy telašca )	Mogu biti prisutne teške iluzije Paranoidne psihoze
<b>MMSE (Mini Mental Status Examination)</b>	Pažnja se ne može fokusirati Teškoće sa kompletiranjem testa	Teškoće sa pronalaženjem pravih odgovora	Nedostatak motivacije za kompletiranje testa

Modifikovano prema: *Milsen K et al. Nurs Clin N Am. 2006; 41: 1-22.*

U značajnom procentu delirijum kod starih pacijenata doprinosi razvoju demencije. U trogodišnjoj studiji *Rockwood*-a i saradnika koja je obuhvatila pacijente uzrasta preko 65 godina, bez prethodne istorije demencije, hospitalizovane u opštoj bolnici pod dijagnozom delirijuma, 60% ispitanika razvilo je demenciju.<sup>26</sup> U studiji

*Dolan*-a i saradnika, pokazano je da su nedementni pacijenti sa frakturom kuka koji su imali delirijum na prijemu u bolnicu, bili pod većim rizikom za nastanak demencije tokom dve godine praćenja.<sup>27</sup>

### **1.1.2. Faktori rizika za nastanak delirijuma**

Opšte je prihvaćeno da je priroda delirijuma multifaktorska.<sup>28,29,30</sup> Od strane *Inouye* i saradnika predložen je multifaktorski model koji obuhvata sadejstvo predisponirajućih faktora i „triger” – stimulišućih faktora (tabela 3).<sup>30,31,32</sup> Predisponirajući faktori su već prisutni kod pacijanta na prijemu u bolnicu i predstavljaju bazične karakteristike vulnerabilnog pacijenta, dok su triger faktori vezani za sam tok hospitalizacije. Po ovom modelu izrazito vulnerabilni pacijenti sa ozbiljnim predisponirajućim faktorima (npr. demencija) mogu razviti delirijum nakon relativno benignog triger faktora (npr. povećana doza sedativa). Nasuprot tome, kod zdravog, mladog pacijent neće se pojaviti simptomi delirijuma uprkos izlaganju teškim insultima (npr. velika hirurgija, opšta anestezija i psihoaktivni lekovi). Stariji pacijenti sa prelomom kuka su po ovom modelu vulnerabilniji za nastanak delirijuma u odnosu na ostale hirurške pacijente.

Tabela 3. Predisponirajući i triger faktori za delirijum

<b>Predisponirajući faktori</b>	<b>Triger (stimulišući) faktori</b>
<b><i>Demografske karakteristike</i></b>	<b><i>Lekovi</i></b>
Godine starosti >65 god	Sedativi
Muški pol	Antiholinergički lekovi
<b><i>Kognitivni status</i></b>	Lečenje sa više lekova
Demencija	Alkohol
Kognitivno oštećenje	<b><i>Primarne neurološke bolesti</i></b>
Anamneza delirijuma	Moždani udar
Depresija	Intrakranijalna hemoragija
<b><i>Fizički status</i></b>	Meningitis ili encefalitis
Funkcionalna zavisnost	Infekcije
Nepokretnost	Jatrogene komplikacije
Istorije padova	<b><i>Teška akutna oboljenja</i></b>
Neaktivnost	Hipoksija
<b><i>Poremećaj senzoriјuma</i></b>	Šok
Oštećenje vida	Hipertermija ili hipotermija
Oštećenje sluha	Anemija
<b><i>Smanjen oralni unos</i></b>	Dehidracija
Dehidracija	Loš nutritivni status
Malnutricija	Metabolički poremećaji
<b><i>Lekovi</i></b>	Hipoalbuminemija
Lečenje sa više psihoaktivnih lekova	<b><i>Hirurgija</i></b>
Lečenje velikim brojem lekova	Ortopedska hirurgija
Zloupotreba alkohola	Kardio hirurgija
<b><i>Komorbiditeti</i></b>	<b><i>Okruženje</i></b>
Udruženost više bolesti	Prijem u jedinicu intenzivnog lečenja
Moždani udar	Prisustvo urinarnog katetera
Neurološka oboljenja	Bol
Metabolički poremećaji	Emocionalni stres
Frakture ili trauma	Prolongirani nedostatak sna
Terminalni stadiјum bolesti	
AIDS	

### **1.1.3. Delirijum i postoperativna kognitivna disfunkcija**

Postoperativna kognitivna disfunkcija ili deficit se kao termin prvi put upotrebio u literaturi krajem 20- tog veka.<sup>33</sup> Razlikuje se od delirijuma (akutnog konfuznog sindroma) na više načina, iako se etiološki mehanizmi i faktori rizika ova dva entiteta preklapaju. Postoperativna kognitivna disfunkcija se definiše kao pogoršanje intelektualne funkcije koje se ogleda u opadanju memorije ili koncentracije. Može se ispoljiti u obliku blage postoperativne kognitivne disfunkcije sa zaboravnošću ili blagim opadanjem koncentracije bez izmene stanja svesti, do teške kognitivne disfunkcije koja vodi ka gubitku samostalnosti.<sup>34</sup> Dijagnostikuje se primenom serije složenih neuropsihometrijskih testova. Najviša incidencija ovog poremećaja je u kardiohirurgiji kod pacijenata koji se podvrgavaju kardio-pulmonalnom bypass-u.<sup>35</sup>



## **1.2. EPIDEMIOLOGIJA, KLASIFIKACIJA I LEČENJE PRELOMA KUKA**

### **1.2.1. Epidemiološke karakteristike preloma kuka**

Devedesetih godina XX veka je procenjeno da ima 1,7 miliona ljudi sa prelomom kuka širom sveta, a sadašnja predviđanja su da će se do 2050. godine ta cifra popeti na 6,3 miliona.<sup>36</sup> Srbija je zemlja sa veoma starom populacijom u kojoj prelom kuka predstavlja značajan problem. Prema poslednjem popisu, procenat populacije starije od 60 godina u Beogradu je porastao sa 21,6% u 2002. god. na 23,8% u 2011. god. Godišnja incidencija preloma kuka kod odraslih na području Beograda iznosila je 51,7 na 100.000 stanovnika u periodu od 1990 do 2000. godine, što je slično incidenciji preloma u Italiji, Francuskoj i Velikoj Britaniji.<sup>38,39,40</sup> Srednja stopa incidencije frakture kuka je rasla za 10,6% godišnje nakon 2000. god. i iznosila je 116 na 100.000 stanovnika 2009. god.<sup>37</sup>

Postoje velike geografske razlike u stopama incidencije preloma kuka. U južnoj Evropi, najniže stope incidencije su u Turskoj (oko 23-62 na 100.000 stanovnika), a najviše u Portugaliji (98-370 na 100.000 stanovnika).<sup>41</sup> Žene imaju četiri puta češće prelome kuka u odnosu na muškarce usled smanjenja mineralne koštane gustine sa nastankom menopauze, veće incidencije padova i dužeg životnog veka.<sup>42</sup>

Incidencija preloma kuka varira sa sezonskim varijacijama, a primećen je porast tokom zimskih meseci.

### **1.2.2. Klasifikacija i lečenje preloma kuka**

Prelomi kuka se najjednostavnije mogu podeliti u odnosu na pripoj zglobne kapsule na proksimalnom femuru na intrakapsularne i ekstrakapsularne prelome.<sup>43</sup> U intrakapsularne prelome spadaju prelomi (češće iščašenja) glave butne kosti i

prelomi vrata butne kosti. U ekstrakapsularne prelome spadaju prelomi trohanterne, intertrohanterne i subtrohanterne regije.<sup>44</sup>

Prelomi vrata butne kosti su značajno češći kod starijih osoba kod kojih je već nastupila redukcija koštane mase zbog osteoporoze i to kod žena.<sup>45,46,47</sup> Kako je vrat butne kosti lišen periosta, cirkulacija u ovom području je kompromitovana što doprinosi nastanku značajnih komplikacija kao što su osteonekroza, kasne degenerativne promene femoralne glave ili nesrastanje. Metod izbora je hirurško lečenje preloma.<sup>45</sup> Neophodna je brza preoperativna priprema u toku 48h od povrede kako bi se izbegle brojne komplikacije odlaganja operativnog zahvata koje inače prate stariju populaciju pacijenata.<sup>48</sup> Za razliku od intrakapsularnih preloma, prelomi intertrohanterne regije zahvataju dobro vaskularizovani spongiozni deo butne kosti koji dobro zarasta i praćeni su retkim kasnim komplikacijama.

### ***1.2.2.1. Intrakapsularni prelomi***

Lečenje intrakapsularnih preloma može biti operativno ili neoperativno u zavisnosti da li je prelom dislociran ili ne. Mada se zbog preteće dislokacije nedislocirani prelomi takođe rešavaju hirurški.

Lečenje dislociranih preloma kod mlađih osoba sastoji se u otvorenoj ili zatvorenoj repoziciji i internoj fiksaciji.<sup>45</sup>

Lečenje dislociranih preloma kod starijih pacijenata je hirurško, a zavisi od fizičkog statusa pacijenta i pratećih komorbiditeta.<sup>49</sup> Kod pacijenata koji su pre preloma bili fizički aktivni, mentalno očuvani i dobrog zdravlja pristupa se repoziciji i unutrašnjoj fiksaciji.<sup>50</sup> Kod osoba koje su lošijeg zdravlja indikovana je ugradnja parcijalne proteze kuka ili totalne proteze ako bolesnik pored preloma ima i degenerativno oštećenje kuka.<sup>51</sup>

U literaturi za sada nije definisana nijedna hirurška tehnika kao zlatni standard za lečenje ove vrste preloma.<sup>52</sup> Neophodno je sagledati sve faktore vezane za vrstu preloma kao i samog pacijenta i moguće komplikacije nakon operativnog zahvata.

### ***1.2.2.2. Ekstrakapsularni prelomi***

Lečenje ekstrakapsularnih preloma je hirurško, a jedino kod malog broja pacijenata zbog visokog perioperativnog rizika se pristupa neoperativnom lečenju. Hirurško lečenje podrazumeva ortopedsku repoziciju i unutrašnju fiksaciju preloma upotrebom dinamičko-kompresivnog zavrtnja (DKZ) kod najvećeg broja pacijenata sa intertrohanternim prelomom.<sup>53,54</sup> Subtrohanterni prelomi nisu tema ovog rada.

## **1.3. DELIRIJUM KOD HIRURŠKIH PACIJENATA**

### **1.3.1. Učestalost delirijuma kod hirurških pacijenata**

Delirijum je veoma čest poremećaj kod hospitalizovanih starih pacijenata, sa prevalencijom od 10% do 30% i incidencijom tokom hospitalizacije od 4% do 30%.<sup>55,56,57</sup>

Prevalencija i incidencija delirijuma kod hirurških pacijenata je takođe visoka. Kod kardiohirurških pacijenata delirijum se javlja u 23% do 32% slučajeva,<sup>58,59</sup> dok se kod pacijenata koji se spremaju za elektivnu operaciju kuka usled degenerativnih promena, delirijum javlja u 4% do 27% slučajeva.<sup>60-64</sup> Sa druge strane, kod pacijenta koji se operišu zbog akutnog preloma kuka učestalost delirijuma je veoma visoka 16% do 62%.<sup>65</sup> U opsegu od 4% do 32 % pacijenata sa prelomom kuka, delirijum je već prisutan na prijemu u bolnicu, dok se kod dodatnih 4% do 41% slučajeva, delirijum javlja postoperativno.

Delirijum je čest uzrok pada kod starijih pacijenata, tako da su neki pacijenti već delirantni na prijemu u bolnicu.<sup>66</sup> Kako etiologija delirijuma leži u specifičnom organskom faktoru, ukazuje da ovi pacijenti već imaju neku nedijagnostikovanu akutnu bolest kao uzrok preoperativnog delirijuma. Padovi kao i delirijum mogu biti uzrokovani nekom akutnom bolešću, pa ih treba smatrati kao simptom akutnih bolesti ili neželjenih dejstava lekova dok se ne potvrde drugi etiološki činioci.

Prevalencija i incidencija delirijuma kod hirurških pacijenata varira od studije do studije. Moguć uzrok tome je primena različitih preventivnih i terapijskih strategija. Zatim, neke studije sa malom incidencijom i prevalencijom delirijuma isključile su dementne i pacijente sa afazijom, pacijente sa teškim kognitivnim oštećenjem i delirantne pacijente na prijemu u bolnicu. Takođe se ove varijacije mogu objasniti i različitim korišćenim dijagnostičkim kriterijuma koji su se menjali tokom proteklih godina.

### 1.3.2. Patofiziologija delirijuma kod hirurških pacijenata

Patofiziologija delirijuma nije u potpunosti razjašnjena. Elektroencefalografske studije su pokazale difuzno usporavanje kortikalne aktivnosti koja nije u korelaciji sa jednim već sa više etioloških faktora.<sup>67</sup> Neuropsihološke i neuroimidžing studije su pokazale generalizovano oštećenje u višim kortikalnim funkcijama sa disfunkcijom u prefrontalnom korteksu, subkortikalnim strukturama, talamusu, bazalnim ganglijama, frontalnom i temporoparijetalnom korteksu, naročito u nedominantnoj sferi.<sup>68,69</sup> Budnost, pažnja i raspoloženje koji su poremećeni u delirijumu, zahtevaju održavanje koherentne aktivnosti u ovim kortikalnim domenima. Ove neuralne mreže su naročito osetljive na metaboličke promene za koje se smatra da mogu uzrokovati delirijum. Vodeća hipoteza o patofiziologiji delirijuma u centar pažnje stavlja neurotransmisiju, inflamaciju i hroničan stres.

Brojni neurotransmiteri su uključeni u patogenezu delirijuma kao što su  $\gamma$ -aminobuterna kiselina (GABA), acetilholin, serotonin i dopamin, od kojih su najznačajniji acetilholin i dopamin.

Razna istraživanja podržavaju ulogu holinergetske deficijencije.<sup>70</sup> Serumska antiholinergička aktivnost je povećana kod pacijenata sa delirijumom.<sup>71</sup> Acetilholin je važan u održavanju budnosti, pažnje, memorije i REM (*rapid eye movement*) faze spavanja što može biti poremećeno kod delirantnog pacijenta.

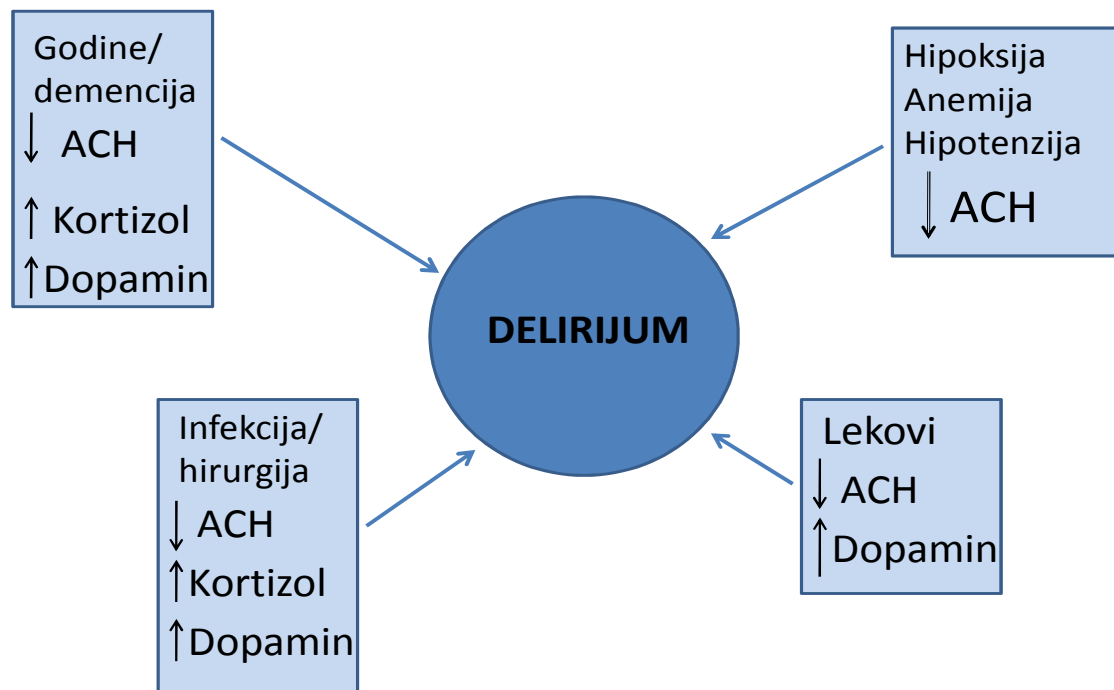
Sa druge strane, smatra se da dopamin deluje recipročno u odnosu na acetilholin u nastanku delirijuma. Dopaminergički eksces doprinosi nastanku delirijuma.<sup>72</sup> Intoksikacija dopaminom, kao i upotreba dopaminergičkih lekova (npr. levodopa) mogu uzrokovati delirijum, a antagonisti dopamina (npr. antipsihotični lekovi) su efikasni u lečenju delirijuma.<sup>21</sup> Upotreba opioida postoperativno može doprineti nastanku delirijuma preko povećanja dopaminergičke aktivnosti, dok se u tom slučaju nivo acetilholina smanjuje.<sup>73</sup>

Brojni generatori inflamatornog odgovora kao što su infekcija, trauma ili hirurška intervencija doprinose oslobađanju raznih citokina.<sup>74</sup> Citokini uključujući interleukin 1, interleukin 8, tumor nekroza faktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) i interferoni mogu doprineti pojavi delirijuma povećavajući permeabilnost krvno-moždane barijere i menjajući neurotransmisiju.<sup>75</sup> Hroničan stres uzrokovan bolešću ili traumom aktivira simpatički nervni sistem, hipotalamo-pituitarnu-adrenokortikalnu osovinu što

rezultuje u povećanom oslobađanju citokina i nastanku hroničnog hiperkorticizma.

68,76

Uzimajući u obzir kliničku heterogenost delirijuma i njegovu multifaktorsku prirodu, brojni patogeni mehanizmi su uključeni u razvoj delirijuma (grafikon 1).



**Grafikon 1.** Šematski prikaz različitih faktora koji utiču na nivo neurotransmitera i doprinose nastanku delirijuma, ACH- acetilholin

Modifikovano prema izvoru: *Robertson et al. Postoperative delirium after hip fracture. J Bone Joint Surg Am. 2006;88:2060-68.*

### 1.3.3. Delirijum kod pedijatrijskog hirurškog pacijenta

Pojava delirijuma kod pedijatrijskog pacijenta u ranom postoperativnom periodu, nakon buđenja iz anestezije nije nov fenomen. Sikich i Lerman su ga definisali kao poremećaj u detetovoj svesnosti i pažnji prema okolini sa dezorijentacijom i izmenjenom percepcijom, uključujući hipersenzitivnost na stimulse i motornu hiperreaktivnost.<sup>77</sup> Javlja se najčešće 30 min. po buđenju iz anestezije, traje 5-10 min. i spontano prestaje. Međutim, simptomi agitacije mogu trajati i do dva dana.<sup>78</sup> Incidencija postoperativnog delirijuma u dečijoj populaciji varira od 10% do 50%, u zavisnosti od uzrasta deteta, primenjene anesteziološke i hirurške procedure, a najveća je u hirurgiji tonzila, tiroideje, srednjeg uha i oka.<sup>79,80</sup>

Etiologija je nepoznata, a faktori rizika za nastanak delirijuma kod pedijatrijskog hirurškog pacijenta su brojni.

Upotreba inhalacionih anestetika kao što su desfluran i sevofluran može doprineti pojavi delirijuma kod dece. Smatra se da sevofluran poseduje iritabilna neželjena dejstva na centralni nervni sistem (CNS).<sup>81</sup> U većim koncentracijama, sevofluran potencira, a u manjim blokira inhibitornu neurotransmisiju preko GABA<sub>A</sub> receptora. Postoperativni bol u ranom periodu nakon operacije je čest uzrok agitacije kod dece, naročito kod kratkotrajnih hirurških procedura, kada pik efekta analgetika može biti odložen. Stoga, korišćenjem preventivne analgezije može se smanjiti incidencija postoperativnog delirijuma, što je pokazano u nekoliko studija.<sup>82,83</sup> Mnogobrojni lekovi kao što su antiholinergici, opioidi, benzodiazepini, mogu doprineti pojavi delirijuma. Deca muškog pola i uzrasta od 3 do 5 godina su više sklona nastanku postoperativnog delirijuma zbog psihološke nezrelosti. Funkcija centralnog nervnog sistema u mlađoj predškolskoj pedijatrijskoj populaciji nije na adekvatnom nivou holinergičke, dopaminergičke, adrenergičke i neurotransmisije  $\gamma$ -aminobuterne kiseline (GABA).<sup>84</sup> Preoperativna anksioznost kako kod dece, tako i kod roditelja, takođe je udružena sa povećanim rizikom za pojavu delirijuma i postoperativnog maladaptivnog sindroma ponašanja.<sup>85</sup> Važno je istaći da nijedan od navedenih faktora rizika ne doprinosi nastanku delirijuma pojedinačnim, već najverovatnije udruženim mehanizmima dejstva.

*Kain* u svojoj studiji ukazuje na udruženost delirijuma i novonastalog postoperativnog maladaptivog sindroma ponašanja, tako da delirijum može ostaviti i dugoročne posledice po dečijeg hirurškog pacijenta.<sup>85</sup>

Odluka o započinjanju terapije postoperativnog delirijuma zavisi od ozbiljnosti i dužine trajanja simptoma. Na raspolaganju su analgetici, benzodiazepini i hipnotici. Mnoge studije su pokazale da postoperativni delirijum kod dece u velikom procentu prolazi spontano, bez farmakološkog lečenja.<sup>79,86</sup>



## **1.4. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK DELIRIJUMA KOD PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA**

### **1.4.1. Faktori rizika za nastanak preoperativnog i postoperativnog delirijuma**

U mnogim studijama je multivarijantnom analizom pokazano da je demencija ili kognitivno oštećenje pre zadobijenog preloma kod starih osoba nezavisan faktor rizika za nastanak preoperativnog delirijuma.<sup>87,88,89</sup> Kognitivna funkcija obuhvata mentalne procese percepcije, memorije, obrade informacija, korišćenje i razumevanje jezika, a sve u cilju sticanja novih znanja, rešavanja problema ili planiranja.<sup>90</sup> Demencija po definiciji obuhvata multiple kognitivne deficite koji otežavaju svakodnevno funkcionisanje i socijalni život pojedinca.<sup>91</sup> Neretko je prvi simptom kognitivnog oštećenja ili demencije kod starih osoba gubitak memorije ili poteškoće u pronalaženju prave reči.

Takođe, značajan faktor rizika kod ortopedskog hirurškog pacijenta je odlaganje hirurške procedure.<sup>92</sup> Često su uzrok odlaganja operacije preloma kuka kod starijih pacijenata neophodnost stabilizacije medicinskog stanja, zatim nedostatak kadra ili hirurškog materijala. Razne studije su dokazale loš ishod lečenja koji se ogleda u povećanoj stopi mortaliteta, produženoj hospitalizaciji, većoj učestalost komplikacija, među kojima je i delirijum, ako se operacija ne izvrši unutar 48h od prijema u bolnicu.<sup>93,94</sup>

Sa druge strane, stres uzrokovan povredom i samim prijemom u bolnicu značajno doprinosi nastanku delirijuma posredstvom hiperkorticizma.<sup>68,95</sup> Kombinacija hiperkorticizma i faktora koji narušavaju cerebralni kiseonični metabolizam kod starih pacijenata sa prelomom kuka može značajno da doprinese povećanoj prevalenciji delirijuma.<sup>95</sup>

Pacijenti sa prelomom kuka pate od jakog akutnog bola, naročito ako je trauma ekstenzivna. Bol je subjektivni doživljaj koji je pod uticajem psiholoških, sociokulturoloških, kognitivnih, bihejvioralnih činilaca i uzrasta, ali isto tako i tipa hirurgije i primenjene postoperativne analgezije. Neadekvatna kontrola bola nakon

operacije može uzrokovati stres kod pacijenta, poremećaj spavanja i ima negativne efekte na imuni i endokrini sistem, što može prouzrokovati kardiopulmonalne i tromboembolijske komplikacije. U literaturi se navodi podatak da do 70% pacijenata nakon operacije kuka ima umereni do jak akutni bol. Jak bol koji je nedovoljno kupiran analgeticima značajno povećava rizik za nastanak delirijuma kod kognitivno očuvanih starijih pacijenata.<sup>96</sup> Stoga, lečenje akutnog bola kod pacijenata sa prelomom kuka je od suštinske važnosti.

Tip anesteziološke tehnike kod pacijenata sa prelomom kuka se takođe dovodio u vezu sa nastankom delirijuma. Izbor anestezije (opšta ili regionalna) zavisi od pacijentovog zdravstvenog stanja, komorbiditeta, rizika koji nosi sama anesteziološka tehnika, učestalosti postoperativnih komplikacija, kao i od pacijentove želje. Nasuprot popularnom verovanju, opšta anestezija nije bila povezana sa postoperativnim delirijumom kod pacijenata nakon operacije preloma kuka, prema većini studija<sup>97,98</sup> U poređenju sa regionalnom anestezijom, opšta anestezija ne povećava rizik sa nastanak postoperativnog delirijuma.<sup>99</sup>

Kod starih, nepokretnih pacijenata dehidracija je čest razlog hospitalizacije i značajan uzrok bolničkog mortaliteta.<sup>100</sup> Smrtnost značajno raste kod pacijenata preko 80 godina primljenih u bolnicu zbog preloma kuka sa povećanim vrednostima uree i elektrolitnim disbalansom na prijemu u bolnicu.<sup>101</sup> Dehidracija je identifikovana kao predisponirajući, a može biti i „triger faktor” za nastanak delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka.<sup>102,103</sup>

Malnutricija je takođe često prisutna kod starih pacijenata sa prelomom kuka i udružena je sa pojavom kako preoperativnog, tako i postoperativnog delirijuma.<sup>104,105</sup> Preoperativno gladovanje, malabsorpcija nakon traume i hirurškog zahvata, kao i katabolički odgovor na samu operaciju, mogu pogoršati već postojeću malnutriciju kod starih pacijenata.<sup>106,107</sup> Malnutricija i neuhranjenost su udruženi sa oslabljenom imunološkom funkcijom organizma koja može doprineti pojavi delirijuma.<sup>108</sup>

Pacijenti sa prelomom kuka često imaju anemiju na prijemu u bolnicu, a oko 75% ima vrednost hemoglobina < 10 g/dl u postoperativnom periodu.<sup>109</sup> Opservacione studije su pokazale udruženost postoperativne koncentracije hemoglobina manje od 10 g/dl i povećane incidencije delirijuma.<sup>110</sup>

Takođe, upotreba velikog broja lekova, naročito sa antiholinergičkim dejstvom (npr. neuroleptici), kao i dugotrajna upotreba benzodiazepina je česta kod starih pacijenata i predstavlja značajan faktor rizika za pojavu delirijuma.<sup>111,112</sup>

Postoperativni delirijum kod pacijenata sa prelomom kuka može biti udružen sa perioperativnom hipotenzijom, hipoksemijom, anemijom, velikim intraoperativnim gubitkom krvi, dužinom trajanja operacije, značajnom postoperativnom transfuzijom, kao i niskim postoperativnim hematokritom.<sup>113,114,115</sup>

## **1.5. UTICAJ DELIRIJUMA NA ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA**

### **1.5.1. Uticaj delirijuma na mortalitet nakon preloma kuka**

Prelomi kuka su udruženi sa značajnim perioperativnim mortalitetom i morbiditetom,<sup>116,117,118</sup> a najveća stopa mortaliteta je zabeležena nakon 2 do 6 meseci od preloma kuka.<sup>119,120</sup> Najveća jednogodišnja stopa mortaliteta se javlja kod osoba preko 80 godina starosti.<sup>121</sup> Stopa smrtnosti tokom hospitalizacije je veća kod pacijenata sa prelomom kuka u poređenju sa opštom populacijom istog uzrasta i ostaje visoka nekoliko meseci nakon preloma.<sup>88</sup> Smrtnost tokom primarne hospitalizacije kod pacijenata starijih od 50 godina sa frakturom kuka se kreće od 1,6% do 4%.<sup>122,123</sup> Jednogodišnji mortalitet iznosi između 13% i 26%, a skoro dva puta je veći kod muškaraca (21%) nego kod žena (11%).<sup>121</sup> Kognitivna disfunkcija i smanjena mobilnost pre preloma su pouzdani prognostički indikatori mortaliteta jednu godinu nakon operacije.<sup>124,125</sup>

Delirijum je udružen sa lošom prognozom i povećanom stopom mortaliteta kod pacijenata nakon preloma kuka.<sup>126,127,128</sup> Skorašnje studije koji se bave analizom mortaliteta kod pacijenata sa prelomom kuka predlažu uvođenje različitih preventivnih mera za prevenciju delirijuma kako bi se smanjila njegova incidencija, ali i stopa mortaliteta.

### **1.5.2. Uticaj na dužinu hospitalizacije**

Kod gerijatrijskih pacijenata koji su hospitalizovani na internim odeljenjima, postoji udruženost delirijuma i produženog boravka u bolnici. Takođe, kod delirantnih pacijenata sa prelomom kuka produžena je hospitalizacija i lošiji je funkcionalni oporavak.<sup>127,129</sup> Sve ovo utiče na povećanje troškova lečenja i dodatno finansijsko opterećenje zdravstvenog sistema.

### **1.5.3. Uticaj na komplikacije nakon preloma kuka**

Kod pacijenata sa prelomom kuka delirijum je udružen sa većom incidencijom postoperativnih komplikacija kao što su hipoksemija, dekubitalni ulkusi, problemi sa hranjenjem, urinarna inkontinencija, samo-destruktivno ponašanje i infekcija urinarnog trakta, što vodi lošijoj prognozi i ishodu.<sup>130</sup> Stoga, prevencija, pravovremena dijagnoza i lečenje ovih komplikacija koje mogu da uzrokuju ili prolongiraju delirijum su od velike važnosti.<sup>131</sup>

Postoperativni delirijum može doprineti i razvoju demencije kod pacijenata sa prelomom kuka.<sup>132</sup> Primećeno je da pacijenti sa prelomom kuka koji su bili delirantni na prijemu u bolnicu razvili su demenciju nakon dve godine i imali su veću stopu mortaliteta u poređenju sa nedelirantnim pacijentima.<sup>133</sup>

## **1.6. ZNAČAJ DELIRIJUMA ZA LEČENJE PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA**

Delirijum sve više predstavlja indikator kvaliteta zdravstvene zaštite starih.<sup>28</sup> Veoma se često javlja kod pacijenata sa prelomom kuka, udružen je sa lošim ishodom lečenja, a u najvećem broju slučajeva moguće ga je prevenirati.<sup>9,134</sup>

### **1.6.1. Prevencija i lečenje delirijuma**

Prevencija delirijuma može biti primarna, sekundarna i tercijarna.

Primarna prevencija je usmerena ka smanjenju incidencije delirijuma. Primarna preventivna strategija obuhvata redukciju brojnih faktora rizika. U većini studija prikazani su interventni protokoli koji su usmereni ka sledećim domenima: orijentacija i terapijska aktivnost za očuvanje kognitivne funkcije, rana mobilizacija, nefarmakološki pristup kako bi se smanjila upotreba psihoaktivnih lekova, prevencija nedostatka sna, komunikacione metode i adaptivna sredstva (naočare i slušni aparati) kod oštećenja vida i sluha, kao i rana nadoknada volumena.<sup>131,135</sup>

Sekundarna prevencija podrazumeva ranu detekciju delirijuma i terapijski pristup delirantnom pacijentu u cilju blagovremenog sprečavanja komplikacija, a opisana je dalje u tekstu u okviru tretmana delirijuma.

Tercijarna prevencija je usmerena ka sprečavanju ponovnih epizoda delirijuma i preduzimanju mera za smanjenje težine bolesti.

#### ***1.6.1.1. Tretman delirijuma i prognoza***

Terapija delirijuma je usmerena ka ranoj identifikaciji etioloških činilaca, lečenju poremećaja ponašanja, prevenciji komplikacija i suportivnoj terapiji. Nefarmakološki pristup je prva mera terapije. To podrazumeva obezbeđivanje mirnog i prijatnog okruženja za pacijenta, sa familijarnim predmetima

(fotografijama) i vremenskim orijentirima (kalendar, časovnik, novine i dr.), redovnu komunikaciju sa osobljem i članovima porodice. Potrebno je obezbediti uslove za normalan ritam spavanje-budnost.<sup>28,131</sup>

Farmakološki pristup treba da bude rezervisan za pacijente čiji simptomi predstavljaju pretnju za njegovu i bezbednost drugih. Ne postoji utvrđena šema terapije delirijuma, jer i sam sindrom može imati različita klinička ispoljavanja. Postoje brojni protokoli za tretman delirijuma, ali je potrebno da se prilagode za svakog pacijenta posebno. Stoga, izbor leka, prikladna doza (minimalna neophodna) i dužina trajanja farmakološkog tretmana su strogo individualani.

Preporučuje se antipsihotik iz grupe butirofenona, haloperidol, u malim dozama 0,5 -1 mg per os ili i.m. dva puta dnevno, ili atipični antipsihotici, risperidon u istoj dozi, ili olanzapin (2,5-5 mg jednom dnevno) sa ciljem da se izbegne jaka sedacija i neželjeni ekstrapiramidalni efekti. Ovi lekovi poboljšavaju simptome konfuzije, agitacije i halucinacije preko snižavanje nivoa dopamina i ujedno povećanja nivoa acetilholina. Ukoliko se haloperidol primenjuje intravenski neophodan je elektrokardiografski monitoring zbog rizika za nastanak potencijalno fatalne polimorfne tahikardije sa širokim QRS kompleksima. Takođe, preporučuje se redovno praćenje nivoa magnezijuma i kalijuma u serumu. Haloperidol treba izbegavati kod apstinencijalnih sindroma, hepatičke insuficijencije, neuroleptičkog malignog sindroma, Parkinsonove bolesti. Međutim, u poređenju sa atipičnim antipsihoticima, haloperidol daje najmanje antiholinergičkih neželjenih efekata i nema aktivnih metabolita.

Benzodiazepini se generalno ne preporučuju. Ukoliko su neophodni za regulaciju sna i ritma budnost-spavanje, preporučuju se kratko-delujući benzodiazepin – lorazepam, u smanjenoj dozi (0,5-1 mg), uz dodatni oprez zbog moguće paradoksalne agitiranosti ili respiratorne depresije naročito kod starijih pacijenata, čak i pri malim dozama.<sup>28</sup> Smatra se da ovaj efekat ispoljavaju zbog svoje antiholinergičke aktivnosti.

Sve više je u literaturi zastupljena upotreba deksmedetomidina kako u prevenciji tako i u terapiji delirijuma kod pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja.<sup>136,137</sup> Deksmetomidin je selektivni agonista  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora, a ispoljava sedativne, analgetske i simpatikolitičke efekte.<sup>138</sup> Deksmetomidin pokazuje 8 puta jači afinitet za  $\alpha_2$ -adrenergički receptor od klonidina. On inhibira oslobađanje norepinefrina aktivacijom presinaptičkog  $\alpha_2$ -adrenergičkog receptora.

Dodatno, deksmedetomidin umanjuje simpatički tonus aktivacijom postsinaptičkih  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora u CNS-u, što se ogleda u sniženju arterijskog krvnog pritiska, srčane frekvencije, anksiolizi i sedaciji, slika 1. Analgetski efekat ovaj lek ispoljava dejstvom na dorzalne rogove kičmene moždine i na taj način umanjuje potrebu za opioidnim analgeticima u postoperativnom periodu. Takođe je pokazano da svojim mehanizmom dejstva na  $\alpha_2$ -adrenergičke receptore aktivira endogene puteve sna.<sup>139</sup> Terapiju treba započeti sa kontinuiranom infuzijom deksmedetomidina u dozi 0,3-1 mcg/kg/h i titrirati do željenog efekta.

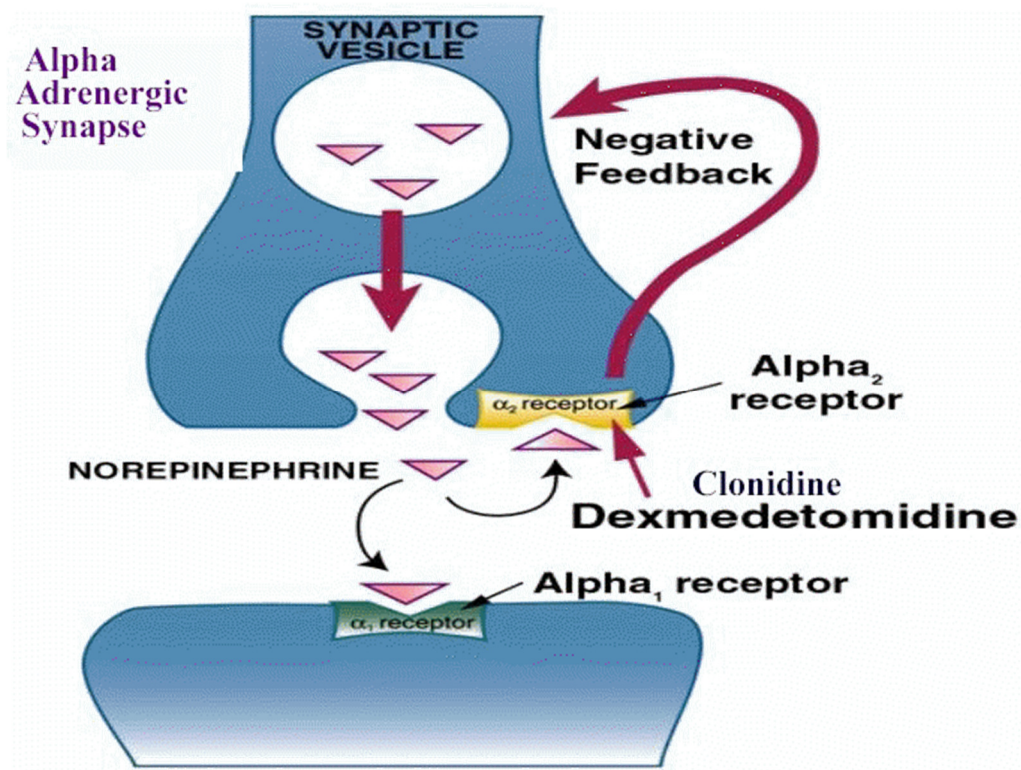
Deksmedetomidin ima nekoliko prednosti u odnosu na tradicionalno korišćene benzodiazepine u cilju sedacije pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja. On pokazuje minimalne efekte na respiratornu depresiju, čak i pri administraciji velikih doza za duboku sedaciju. Pacijenti tretirani deksmedetomidinom se bude lako i bez agitacije, što dodatno olakšava pregled i negu pacijenata. Pokazano je da je deksmedetomidin efikasan u lečenju pacijenata sa agitacijom i hiperadrenergičkim simptomima koji su bili refraktorni na terapiju haloperidolom.<sup>140</sup> Takođe, deksmedetomidin smanjuje simpatički tonus kod traumatizovanih pacijenat, što dodatno smanjuje morbiditet i poboljšava ishod lečenja ovih pacijenata.

Ipak, terapijski izbor je zasnovan na individualnom pristupu, a zavisi od ispoljenih simptoma pacijenta. Ukoliko se uzročni faktori delirijuma koriguju, pacijenti se u potpunosti oporavljaju i imaju dobru prognozu. Ako uzročni faktori perzistiraju, simptomi delirijuma takođe perzistiraju i progrediraju ka demenciji. Tako da demencija može ujedno da bude faktor rizika za nastanak delirijuma, ali i njegova komplikacija.<sup>10</sup>

Delirijum sa hiperaktivnom formom se obično javlja u težem obliku i najverovatnije se mora lečiti sedativima ili  $\alpha_2$ -adrenergičkim agonistima. Hiperaktivni delirijum ima lošu prognozu, pogoršava ishod kod pacijenata sa prelomom kuka i nezavisan je prediktor mortaliteta nakon jednog meseca.<sup>141</sup>

U tretmanu delirijuma veliki značaj ima timski pristup pacijentu koji uključuje ortopedskog hirurga, anesteziologa, specijalistu gerijatrijske medicine, kao i specijalistu fizikalne medicine i rehabilitacije.<sup>28,131</sup>





**Slika 1.** Mehanizam dejstva deksmedetomidina  
 (Izvor: Gertler, 2001, ref.138)

## 2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE

Ciljevi istraživanja bili su:

1. da se odrede faktori rizika vezani za pacijente koji su od značaja za razvoj delirijuma kod pacijenata nakon operacije preloma kuka
2. da se odrede faktori rizika povezni sa hospitalizacijom i hirurškom intervencijom za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata nakon operacije preloma kuka
3. da se ispita uticaj anestezioloških procedura na pojavu postoperativnog delirijuma
4. da se proceni značaj akutnog bola u pojavi postoperativnog delirijuma
5. da se ispita uticaj delirijuma na ishode lečenja pacijenata sa prelomom kuka kao što su mortalitet, reintervencije, perioperativne komplikacije i dužina hospitalizacije

Radne hipoteze su sledeće:

1. Postoji povezanost pojave postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka i njihovih demografskih i socioekonomskih karakteristika.
2. Prateći komorbiditeti starije populacije utiču na poremećaj njihovog kognitivnog statusa u ranom postoperativnom periodu i pojavu postoperativnog delirijuma.
3. Tip anestezije ima uticaj na vulnerabilnu moždanu funkciju kod starije populacije i može uticati na pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka.
4. Adekvatno kupiranje bola u ranom postoperativnom periodu kod pacijenata sa prelomom kuka doprinosi manjoj incidenciji postoperativnih komplikacija, među koje spada i postoperativni delirijum.
5. Postoji povezanost između delirijuma i negativnih kratkoročnih ishoda kod pacijenata nakon operacije kuka.

### **3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA**

U ovom istraživanju je korišćena prospektivna kohortna studija.

#### **3.1. Ispitanici**

Kohortu su činili svi pacijenti sa akutnim prelomom kuka operativno lečeni na Institutu za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 1.4.2010 do 1.4.2011. godine.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su godine starosti ( $\geq 50$  god.) i zadobijeni prelom kuka. U studiju nisu uključeni pacijenti sa prelomom kuka zadobijenog u sklopu višestruke traume (npr. u okviru saobraćajnog udesa), pacijenti sa patološkim prelomom kuka i terminalno bolesni pacijenti (pacijenti sa uznapredovalom formom malignih oboljenja). Pored toga, u studiju nisu bili uključeni pacijenti sa kojima ne može da se uspostavi kontakt jer imaju težak stepen afazije ili imaju delirijum na prijemu u bolnicu.

U smislu pojave delirijuma, pacijenti su bili praćeni na prijemu, zatim od prvog do desetog postoperativnog dana i na otpustu. Tokom preoperativne pripreme pacijenata, po prijemu, procenjivalo se postojanje delirijuma od strane istraživača, dok se na odeljenju tokom prvog do desetog postoperativnog dana i na otpustu pojava delirijuma procenjivala od strane odeljenskog lekara, a potvrdu delirijuma vršio je istraživač studije.

Po prijemu, obavljala se anesteziološka priprema pacijenata za operativno lečenje, koja je obuhvatala anamnestički i fizikalni pregled pacijenata, pregled medicinske dokumentacije i odluku o vrsti anestezije. Preoperativno pacijentima su bile urađene rutinske laboratorijske analize; kompletna krvna slika i biohemijske analize. Vrednosti ovih parametara bile su kategorizovane kao normalne ili abnormalne koristeći standardne referetne vrednosti kliničke laboratorije. Operativno lečenje zavisilo je od tipa preloma. Kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti bila je ugrađena parcijalna proteza, dok je kod pacijenata sa intertrohanternim prelomom bila urađena otvorena repozicija i interna fiksacija preloma osteosintezom.

Sa anesteziološke liste uzimali su se podaci o primenjenim dozama i vrsti benzodiazepina i opioda za premedikaciju, vrsti anestezije, vrednostima arterijskog krvnog pritiska tokom operativnog zahvata, intraoperativnom gubitku krvi, transfuziji, a ukoliko se radilo o opštoj anesteziji uzimali su se dodatno podaci o primenjenom opštem anestetiku za uvod i inhalacionom anestetiku za održavanje opšte anestezije. Sa terapijske liste uzimali su se podaci o datim analgeticima i sedativima u toku prvog postoperativnog dana i dalje tokom hospitalizacije.

### 3.2. Primenjeni instrumenti – upitnici

Svi ispitanici bili su anketirani pod istim uslovima, a po prethodno pribavljenom pismenom pristanku da žele da učestvuju u istraživanju.

#### 1) Upitnici koji su se koristiti za sve pacijente preoperativno (unutar 48h po prijemu) su sledeći:

- **Epidemiološki upitnik** konstruisan u svrhu istraživanja koji obuhvata sledeće delove vezane za preoperativni period:
  - sociodemografske karakteristike pacijenata (pol, uzrast, mesto stanovanja, obrazovni nivo)
  - podatke vezane za konzumiranje alkohola
  - podatke vezane za komorbiditete pacijenata i njihovu prateću terapiju
  - podatke vezane za upotrebu određenih grupa lekova duže od mesec dana (sedativi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antiparkinsonični lekovi, triciklični antidepresivi, antiemetici i dr.)
  - laboratorijske parametre preoperativno (kompletna krvna slika, natrijum, kalijum, glukoza, urea/kretinin odnos, albumini)
- **Upitnik za procenu kognitivnog statusa.** Putem kratkog upitnika za procenu mentalnog statusa - Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), vršila se procena kognitivnog statusa pacijenata. Upitnik je dostupan za primenu. Sastoji se od 10 pitanja na osnovu kojih je kognitivni status ispitanika kategorizovan kao očuvan (<3 pogrešna odgovora), blago oštećen (3-5 pogrešnih odgovora), umereno oštećen (6-7 pogrešnih odgovora), i teško oštećen (>7 pogrešnih odgovora).<sup>107</sup>
- **Upitnik za procenu prisustva depresije.** Putem kratke forme upitnika za depresiju u gerijatrijskoj populaciji – Geriatric depression scale, na osnovu koje skorovi (0-5) upućuju na nepostojanje depresije, (6-10) na umerenu depresiju, (11+) na tešku depresiju.<sup>108</sup> Upitnik se može slobodno primenjivati, a prevod na

sprski jezik nalazi se na web stranici Centra za kliničko istraživanje starenja, Stanford univerziteta <sup>109</sup>

- **Instrument za procenu prisustva delirijuma.** Na prijemu, u toku anesteziološke pripreme pacijenata, bila je korišćena metoda za procenu postojanja delirijuma - the Confusion Assessment Method (CAM). CAM se sastoji iz dva dela: prvi deo služi za uopštenu procenu kognitivnog statusa, dok se drugi deo sastoji samo iz četiri karakteristike za koje je dokazano da imaju najveću sposobnost da razlikuju delirijum od drugih tipova kognitivnog oštećenja. To su: (1) akutni početak i fluktuirajući tok, (2) nesposobnost održavanja pažnje, (3) dezorganizovano mišljenje i (4) izmenjeno stanje svesti. <sup>110</sup> Dijagnoza delirijuma se postavlja kada su ispunjeni sledeći kriterijumi prisustvo karakteristika 1 i 2, i 3 ili 4. Dobijena je dozvola za upotrebu ove metode.
- **Instrument za klasifikaciju fizičkog zdravlja.** Preoperativno pomoću ASA skale pripremljene od strane američkog udruženja anesteziologa (American Society of Anesthesiologists), koja fizički status pacijenta opisuje i klasifikuje u pet mogućih kategorija; 1 (zdrav), 2 (pacijent sa umerenim, kontrolisanim sistemskim oboljenjem), 3 (pacijent sa teškim sistemskim oboljenjem), 4 (pacijent sa teškim sistemskim oboljenjem koje predstavlja konstantnu pretnju po život) i 5 (moribundan pacijent).<sup>111</sup>
- **Charlson Comorbidity Index** - Charlson indeks komorbiditeta je korišćen za definisanje ukupnog opterećenja pridruženim bolestima. Svako oboljenje je označeno skorom 1, 2, 3 ili 6. Komorbiditeti označeni skorom 1 su: infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, periferna vaskularna oboljenja, hronična plućna oboljenja, ulkus i hronična oboljenja jetre. Komorbiditeti koji su označeni skorom 2 su: hemiplegija, bubrežna oboljenja, dijabet, dijabet sa komplikacijama, tumori, leukemije i limfomi. Komorbiditeti koji su označeni skorom 3 su teška oboljenja jetre, a skorom 6 su: maligni tumori, metastaze i

AIDS. S obzirom da nijedan pacijent nije patio od AIDS-a, a prethodno su bili isključeni pacijenti sa malignim bolestima, svi komorbiditeti su bili označavani skorom 1, 2 ili 3.<sup>112</sup> Dve kategorije su bile korišćene u analizi; Charlson indeks  $\leq 1$  i Charlson indeks  $>1$ .

## 2) Upitnici koji su se koristiti za sve pacijente postoperativno su sledeći:

- **Epidemiološki upitnik** konstruisan u svrhu istraživanja koji obuhvata sledeće delove vezane za postoperativni period:
  - podatke vezane za hiruršku intervenciju i anesteziju (operator, vrsta operativne intervencije, tip anestezije, trajanje anestezije, gubitak krvi u toku operativnog zahvata i transfuziju, kao i vrednosti arterijskog krvnog pritiska tokom hirurške procedure)
  - podatke vezane za postoperativni period (postoperativni bol, postoperativna transfuzija, laboratorijske parametre desetog postoperativnog dana: kompletna krvna slika, elektrolitni disbalans; natrijum, kalijum i metabolički disbalans; glukoza, albumini, urea, kreatinin)
  - podatke vezane za postoperativne komplikacije (infekcija rane, dekubitus, tromboembolijske komplikacije, pneumonija, akutna bubrežna insuficijencija itd.)
- **Burvil skala** – U cilju određivanja težine komplikacija stečenih tokom hospitalizacije, kreiran je skor pomoću modifikovane Burvill skale.<sup>113</sup> Komplikacije svakog pojedinačnog organskog sistema (kardiovaskularni, genitourinarni, gastrointestinalni, pulmonalni, hematološki, muskuloskeletni i koža) su praćene i indeksirane skorom 0 – nema, 1– blage, 2 – umerene i 3 – teške od strane jednog istraživača. Suma ovih skorova je činila ukupan skor težine komplikacije.
- **Instrument za procenu intenziteta bola.** Intenzitet bola se ispitivao prvi postoperativni dan, kategoričkom numeričkom skalom bola (*Numeric Rating Scale*- NRS) koja je predstavljena horizontalnom linijom od 10 cm, izdijeljenom na 10 jednakih delova koji su obeleženi celim brojevima, od 0 do 10, pri čemu broj 0 označava da nema bola, a broj 10 označava najjači bol. Pacijent se pita da

na skali obeleži svoj bol i broj se zapiše.<sup>114,115</sup> Ako pacijent ne može lako da odredi svoj bol, npr. osoba sa teškim kognitivnim oštećenjem, koristila se skala sa izrazima lica.<sup>116</sup> Bolovi se procenjuju na skali sa crtežima lica, čiji izrazi odgovaraju različitim intenzitetima bola. Lica, idući sa leva na desno, označavaju osobu koja uopšte ne oseća bol, osobu koju nešto, sve više i više boli sve do krajnje desno, osobu čije je lice izvitopereno od bola. Stepen bola sa leva na desno je numerisan sa 0, 2, 4, 6, 8, 10. Nula znači da osoba uopšte ne oseća bol, a 10 je najjaći bol. Na internacionalnoj internet adresi mogu se naći skale izraza lica koje je napravila International Association for study of Pain (ISAP), dostupne su za primenu.

- **Instrument za procenu postojanja postoperativnog delirijuma.** Od prvog do desetog postoperativnog dana i na otpustu procenjivalo se prisustvo delirijuma pomoću The Confusion Assessment Method (CAM) koji je opisan prethodno u tekstu.<sup>110</sup>



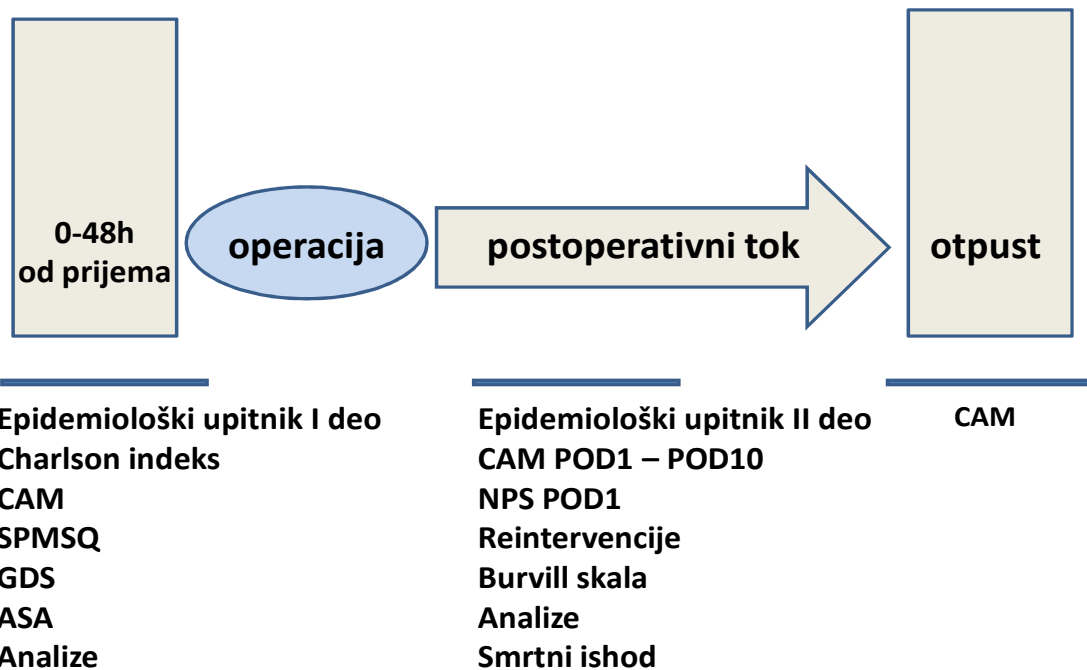
### 3.3. Statistička analiza prikupljenih podataka

U cilju deskripcije koristila se aritmetička sredina i standardna devijacija, medijana, broj validnih i nedostajućih podataka. Testovi statističke značajnosti ( $\chi^2$  test i ANOVA) bili su korišćeni za analiziranje razlika između grupa po kategorijalnim i kontinuiranim varijablama. Univarijantna logistička regresija korišćena je za utvrđivanje poveznosti postoperativnog delirijuma kao zavisne varijable i sociodemografskih karakteristike, komorbiditeta, fizičkih i kognitivnih karakteristika pacijenata, karakteristika anestezije i operacije itd., kao i posmatranih ishoda (smrtni ishod tokom hospitalizacije, reintervencije, smrtni ishod i reintervencije zajedno, komplikacije tokom hospitalizacije i težina komplikacija) kao nezavisne varijable. Zatim je urađeno više multivarijantnih logističkih regresionih modela. Model 1 je uključio postoperativni delirijum kao zavisnu varijablu i sve nezavisne varijable povezane sa zavisnom na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,1$  u okviru određenih grupa (sociodemografskih karakteristika pacijenata, komorbiditeta, specifična terapija, laboratorijski parametri i hirurški faktori). U modelu 2, postoperativni delirijum je takođe bio zavisna varijabla, dok su nezavisne varijable činile varijable iz modela 1 koje su bile statistički značajno povezane sa postoperativnim delirijumom. Linearnom regresijom posmatrana je povezanost postoperativnog delirijuma i kontinuiranih varijabli. .

Propenziti skor analiza sprovedena je korišćenjem serije logističkih regresionih analiza u cilju utvrđivanja razlika između grupe pacijenata sa delirijumom i grupe pacijenata bez delirijuma. Samo one varijable sa statističkom značajnošću od  $p < 0,1$  u univarijantnoj analizi ušle su u multivarijantnu regresionu analizu radi kreiranja propenziti skora.

Statistička obrada podataka vršena je pomoću SPSS-21.0 programskog statističkog paketa (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Korišćen je nivo statističke značajnosti  $p < 0,05$ .

Šematski prikaz metoda istraživanja prikazan je na grafikonu 2.

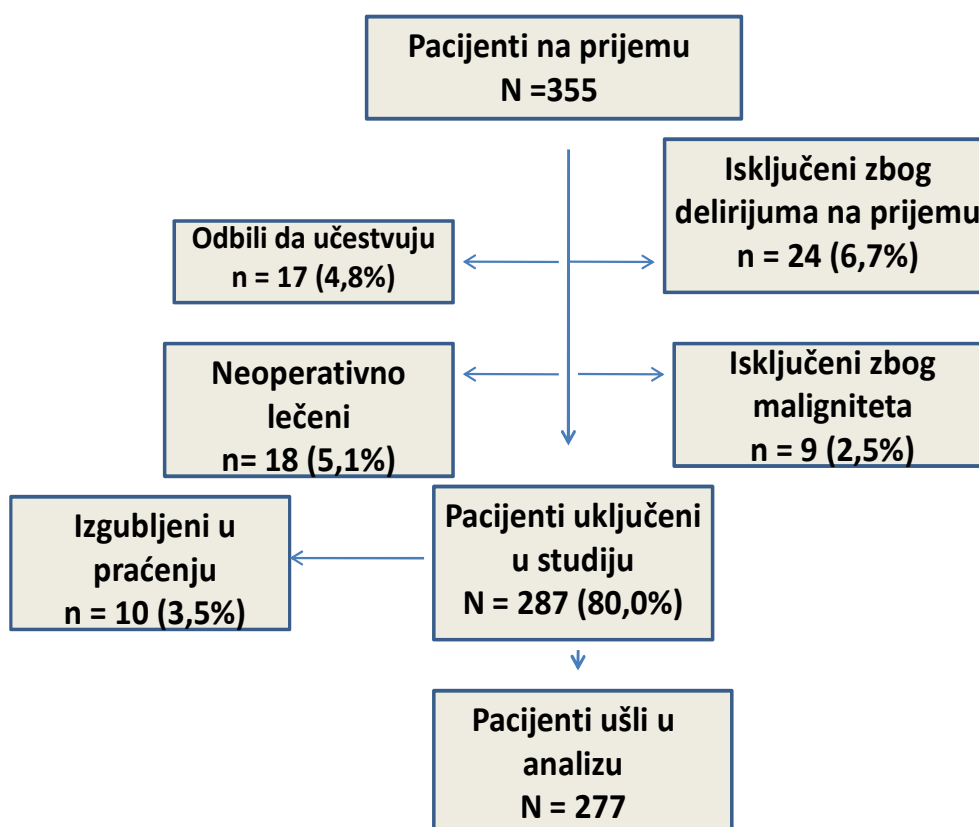


**Grafikon 2.** Šematski prikaz metoda istraživanja

## 4. REZULTATI

### 4.1. DESKRIPCIJA POPULACIJE

Tokom studijskog perioda, ukupno 355 pacijenata je bilo primljeno na Kliniku za traumatologiju i ortopedsko lečenje KCS pod dijagnozom akutnog preloma kuka. Od toga 24 (6.7%) pacijenta je isključeno zbog prisustva delirijuma na prijemu u bolnicu i nemogućnosti da se uspostavi verbalni kontakt u direktnom intervjuu. Zatim, 18 (7,9%) pacijenata je neoperativno lečeno zbog visokog perioperativnog rizika, 9 (4,2%) je isključeno zbog prisustva maligne bolesti, 17 (4,8%) pacijenata je odbilo da učestvuje u studiji, a 10 (3,5%) pacijenata je bilo izgubljeno u praćenju. Stoga, 277 pacijenata je ušlo u analizu (grafikon 3).



**Grafikon 3.** Prikaz pacijenata koji su uključeni u studiju

#### 4.1.1. Sociodemografske karakteristike pacijenata

Sociodemografske karakteristike i navike pacijenata uključenih u istraživanje prikazane su u tabeli 1.

**Tabela 1.** Sociodemografske karakteristike i navike pacijenata

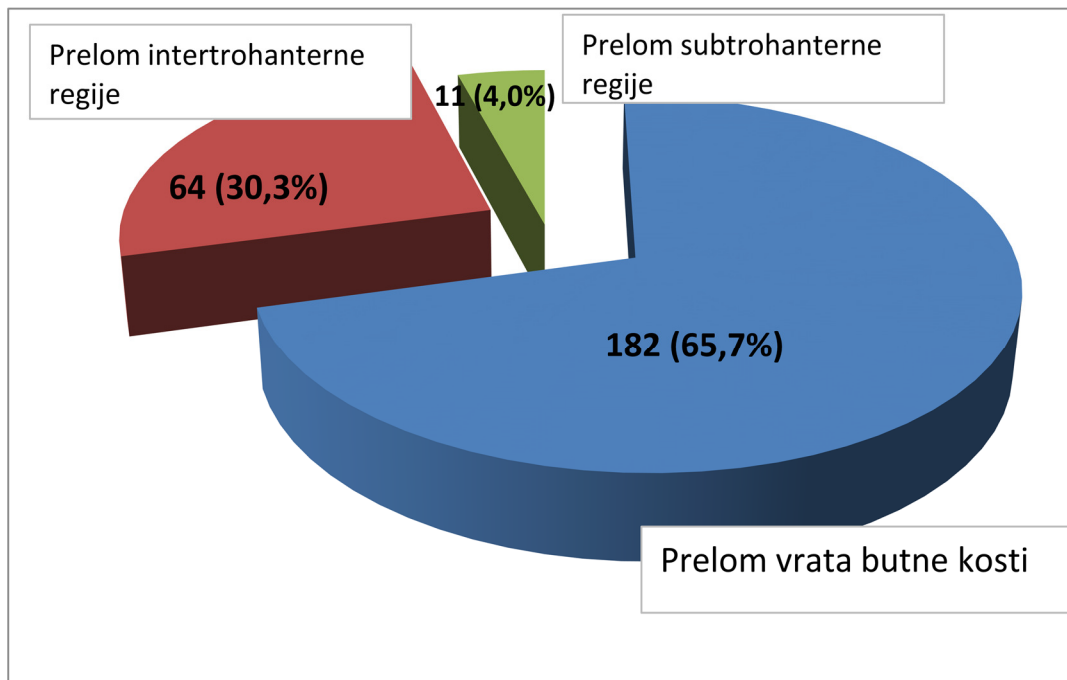
<b>Sociodemografske karakteristike i navike pacijenata</b>	<b>Broj (%)</b>
Prosečni uzrast (godine) <sup>†</sup>	78,0 ± 8,2
<b><i>Uzrasne grupe</i></b>	
50-84	221 (79,8)
≥ 85	56 (20,2)
<b><i>Pol</i></b>	
Muški	71 (25,6)
Ženski	206 (74,4)
<b><i>Obrazovanje</i></b>	
Bez obrazovanja	60 (21,7)
Osnovna škola	61 (22,0)
Srednja škola	91 (32,9)
Viša škola i fakultet	65 (23,5)
<b><i>Konsumacija alkohola</i></b>	
Ne pije	236 (85,2)
Pije < 7 čašica nedeljno	30 (10,8)
Pije ≥ 7 čašica nedeljno	11 (4,0)

<sup>†</sup> Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD)

Prosečna starost pacijenata iznosila je 78,0 ± 8,2 godina, a 20,2% pacijenata bili su stariji od 84 godine. Najveći procenat (74,4%) pacijenata pripadao je ženskom polu. Konzumiranje alkohola je bilo prisutno kod skoro 15,0% pacijenata, od kojih 11 (4,0%) je pilo više od 7 čašica alkohola nedeljno.

#### 4.1.2. Karakteristike koje se odnose na prelom i hiruršku intervenciju kod operisanih pacijenata

Vrste preloma kuka kod naših pacijenata prikazane su na grafikonu 4. Najveći broj pacijenata je zadobio prelom vrata butne kosti, tj. 182 (65,7%) ispitanika, dok se prelom intertrohanterne regije javio kod 64 pacijenta (30,3%), a prelom subtrohanterne regije bio zastupljen u znatno manjem procentu (4,0%).



**Grafikon 4.** Vrste preloma kuka kod hospitalizovanih pacijenata

Karakteristike koje se odnose na hiruršku intervenciju kod naših pacijenata prikazane su u tabeli 2.

**Tabela 2.** Karakteristike vezane za hiruršku intervenciju

<b>Varijable</b>	<b>Broj (%)</b>
<b><i>Ranije operacije</i></b>	
Da	131 (47,3)
Ne	146 (52,7)
<b><i>Tip hirurške intervencije</i></b>	
Hemiartroplastika	186 (67,1)
Dinamičko-kompresivni zavrtnanj	91 (32,9)
<b>Trajanje operacije (min)†</b>	<b>92,7 ± 23,2</b>
<b><i>Tip anestezije</i></b>	
Opšta	156 (56,3)
Regionalna	121 (43,7)
<b>Vreme čekanja na operaciju (dani)†</b>	<b>7,4 ± 5,7</b>

† Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD

Prema podacima iz tabele 2, najveći procenat pacijenata (67,1%) bio je lečen hemiartroplastikom. Prosečno trajanje svih operacije iznosilo je  $92,7 \pm 23,2$  min. Više od polovine pacijenata (56,3%) je bilo operisano u opštoj anesteziji, a prosečno vreme čekanja na operaciju iznosilo je  $7,4 \pm 5,7$  dana.

#### **4.1.3. Karakteristike pacijenata koje se odnose na fizički status na prijemu**

Najveći procenat pacijenata (81,2%) je bio povišenog perioperativnog rizika, odnosno imao je ASA skor 3 i 4 (tabela 3). Indeks telesne mase (BMI— body mass index) u proseku iznosio je  $24,0 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>. Od komorbiditeta, najviše su bila zastupljena oboljenja kardiovaskularnog sistema, kao što su arterijska hipertenzija u 77,6% slučajeva, zatim kardiomiopatija (32,5%) i angina pektorisa (23,5%). Preoperativnu anemiju imalo je 89 (32,1%) bolesnika, šećernu bolest 48 (17,3%) bolesnika, dok je moždani udar preležalo 39 (14,2%) pacijenata. Oštećenje vida bilo je prisutno kod 53 (19,1%) ispitanika. Prosečan broj lekova koje su pacijenti koristili u ličnoj terapiji iznosio je  $3,1 \pm 1,8$ .

**Tabela 3.** Karakteristike pacijenata vezane za fizički status na prijemu

<b>Fizički status</b>	<b>Broj (%)</b>
ASA skor	
1, 2	52 (18,8)
3, 4	225 (81,2)
BMI $\times$ kg/m <sup>2</sup>	24,0 $\pm$ 3,7
Anemija	
Da	89 (32,1)
Ne	188 (67,9)
Hiperlipidemija	
Da	51 (18,4)
Ne	226 (81,6)
Demencija	
Da	13 (4,7)
Ne	264 (95,3)
Angina pectoris	
Da	65 (23,5)
Ne	212 (76,5)
Arterijska hipertenzija	
Da	215 (77,6)
Ne	62 (22,4)
Aritmija	
Da	59 (21,3)
Ne	218 (78,7)
KMP $\ddagger$	
Da	90 (32,5)
Ne	187 (67,5)
CVI*	
Da	39 (14,1)
Ne	238 (85,9)
HOBP $\llbracket$	
Da	23 (8,3)
Ne	254 (91,7)
Diabetes mellitus	
Da	48 (17,3)
Ne	229 (82,7)
Reumatoidni artritis	
Da	8 (2,3)
Ne	335 (97,7)
Parkinsonova bolest	

Da	4 (1,4)
Ne	273 (98,6)
Oštećenje vida	
Da	53 (19,1)
Ne	224 (80,9)
Oboljenja štitaste žlezde	
Da	14 (5,1)
Ne	263 (94,9)
Broj lekova u ličnoj terapiji†	3,1 ± 1,8

⊗BMI= Body mass index, ‡ KMP=Kardiomiopatija, \*CVI= Cerebrovaskularni insult,  
 ¶HOBP= Hronična opstruktivna bolest pluća  
 †Vrednosti prikazane kao srednje vrednosti ± SD

#### 4.1.4. Perioperativne karakteristike pacijenata

Perioperativne karakteristike pacijenata prikazane su u tabeli 4. Bar jednu komplikaciju u perioperativnoj fazi lečenja imalo je 115 (41,5%) pacijenata. Najčešće komplikacije bile su infekcija urinarnog trakta (26,0%), dijarejalni sindrom (20,2%) i dekubitus (6,5%). Reintervencije su bile urađene kod 11 (4,0%) pacijenata, a smrtni ishod tokom hospitalizacije je nastupio kod 27 (9,7%) pacijenata. Prosečna dužina hospitalizacije iznosila je 35,0 ± 11,6 dana.



**Tabela 4.** Karakteristike pacijenata koje se odnose na perioperativnu fazu lečenja

<b>Varijable</b>	<b>Broj (%)</b>
Reintervencije	
Da	11 (4,0)
Ne	266 (96,0)
Smrtni ishod tokom bolničkog lečenja	
Da	27 (9,7)
Ne	250 (90,3)
Komplikacije	
Da	115 (41,5)
Ne	162 (58,5)
Pseudomembranozni kolitis	
Da	20 (7,2)
Ne	257 (92,8)
Dijareja	
Da	36 (13,0)
Ne	241 (87,0)
Luksacija kuka	
Da	11 (4,0)
Ne	266 (96,0)
Pneumonija	
Da	6 (2,2)
Ne	271 (97,8)
Duboka infekcija rane	
Da	8 (2,9)
Ne	269 (97,1)
Infekcija urinarnog trakta	
Da	72 (26,0)
Ne	205 (74,0)
Duboka venska tromboza	
Da	15 (5,4)
Ne	262 (94,6)
Dekubitus	
Da	18 (6,5)
Ne	284 (82,8)
Embolija pluća	
Da	13 (4,7)
Ne	264(95,3)
Ostalo	
Da	24 (8,7)
Ne	318 (91,3)
Dužina hospitalizacije (dani)†	35,0 ± 11,6

†Vrednosti prikazane kao srednje vrednosti ± SD

#### **4.1.5. Karakteristike pacijenata koje se odnose na delirijum, poremećaj raspoloženja i kognitivni status**

Delirijum tokom hospitalizacije je bio prisutan kod ukupno 148 (53,4%) pacijenata (tabela 5). Preoperativni delirijum je imalo 27 pacijenata, a postoperativni delirijum je bio prisutan kod 121 (43,7%) pacijenta. Od svih delirantnih pacijenata, delirijum na otpustu iz bolnice bio je prisutan kod 22 (7,9%) bolesnika. Kod najvećeg broja pacijenata delirijum se javio drugog postoperativnog dana. Depresiju na prijemu u bolnicu, prema GDS-u, imalo je 90 (32,5%) pacijenata. Prosečna ocena na GDS skali bila je  $4,5 \pm 4,4$ .

Kognitivna disfunkcija bila je zabeležena kod čak 196 (70,8%) pacijenata. Najveći broj njih, 92 (33,2%), je imao umereno kognitivno oštećenje, mereno SPMSQ upitnikom, dok je teško kognitivno oštećenje bilo prisutno kod 15,5% ispitanika. Prosečna ocena na SPMSQ upitniku bila je  $5,7 \pm 2,7$ .

**Tabela 5. Delirijum, depresivni status i kognitivne karakteristike**

<b>Varijable</b>	<b>Broj (%)</b>
<b><i>Delirijum</i></b>	
Da	148 (53,4)
Ne	129 (46,6)
Delirijum pre operacije	27 (9,7)
Delirijum posle operacije	121 (43,7)
Delirijum na otpustu	22 (7,9)
Delirijum postoperativni dan (mediana)	2
<b><i>Depresija</i></b>	
Da	90 (32,5)
Ne	187 (67,5)
GDS†	4,5 ± 4,4
<b><i>Kognitivni status</i></b>	
Očuvan	81 (29,2)
Blago oštećen	92 (33,2)
Umereno oštećen	61 (22,0)
Teško oštećen	43 (15,5)
SPMSQ†	5,7 ± 2,7

GDS – Upitnik za procenu prisustva depresije (*Geriatric depression scale*)

SPMSQ – Upitnik za procenu kognitivnog statusa (*Short Portable Mental Status Questionnaire*)

†Vrednosti prikazane kao srednje vrednosti ± SD

## **4.2. AKUTNI POSTOPERATIVNI BOL**

### **4.2.1. Prediktori za nastanak jakog akutnog postoperativnog bola**

U ovoj analizi isključeni su pacijenti sa teškim kognitivnim oštećenjem (43, 15,5% pacijenata) zbog nemogućnosti uspostavljanja verbalnog kontakta i precizne evaluacije postoperativnog bola, tako da je ukupan broj posmatraih pacijenata iznosio 234. Od tog broja pacijenata, 46 (19,7%) je imalo jak bol prvog postoperativnog dana, meren numeričkom skalom bola – NRS.

Faktori rizika za nastanak jakog akutnog postoperativnog bola ( $NPS \geq 7$ ) prikazani su u tabeli 6.

**Tabela 6.** Faktori rizika za jak akutni postoperativni bol – univarijantna analiza

<b>Varijable</b>	<b>RR</b>	<b>95% IP</b>	<b>P</b>
Gidine starosti	1,03	0,98–1,07	0,221
Pol (m vs. ž)	0,74	0,37–1,53	0,415
Sedativi u ličnoj terapiji	0,97	0,50–1,84	0,935
Anemija	1,79	1,03–3,48	0,087
Dijabet	0,54	0,19–1,49	0,217
Prethodne operacije	1,32	0,69–2,54	0,392
Obrazovanje			
Bez obrazovanja	1,00		
Osnovna škola	1,53	0,63–3,72	0,349
Srednja škola	2,75	1,09–6,94	<b>0,033</b>
Viša škola i fakultet	0,55	0,16–1,92	0,352
Kognitivna funkcija (SPMSQ $\geq$ 8 vs. SPMSQ<8)	2,57	1,27–5,20	<b>0,009</b>
ASA (3,4 vs. 1,2)	1,27	0,55–2,97	0,553
Preoperativni delirijum	3,12	1,37–7,08	<b>0,006</b>
Depresija na prijemu (GDS $\geq$ 6 vs. GDS < 6)	1,79	1,00–3,20	<b>0,047</b>
Vreme čekanja na operaciju	1,00	0,96–1,05	0,979
Trajanje operacije	1,00	0,99–1,01	0,754
Intraoperativan gubitak krvi	1,00	0,99–1,00	0,873
Tip anestezije (Opšta vs. regionalna)	1,04	0,54–1,98	0,901
Tip operacije (ORIF† vs. hemiratoplastika)	0,78	0,39–1,48	0,431

RR – relativni rizik

IP – interval poverenja

†ORIF – otvorena repozicija i unutrašnja fiksacija

Prema univarijatoj analizi, faktori rizika za nastanak jakog akutnog bola nakon operacije kuka bili su srednje obrazovanje, bolja kognitivna funkcija, prisustvo preoperativnog delirijuma i prisustvo depresije na prijemu u bolnicu. Nije dobijena povezanost između jakog akutnog postoperativnog bola i sledećih varijabli: godine starosti, pol, upotreba sedativa u ličnoj terapiji, dijabetesa, preoperativne anemije, prethodnih operacija, vreme čekanja na operaciju, trajanje operacije, ASA skora, intraoperativnog gubitka krvi, tipa anestezije i tipa operacije

Nezavisni prediktori za nastanak jakog akutnog postoperativnog bola prema multivarijantnoj analizi (tabela 7) bili su srednje obrazovanje i depresija na prijemu.

**Tabela 7.** Nezavisni prediktori za nastanak jakog akutnog postoperativnog bola – multivarijanta analiza

<b>Varijable</b>	<b>RR</b>	<b>95% IP</b>	<b>P</b>
Obrazovanje			
Bez obrazovanja	1		
Osnovna škola	1,58	0,64–3,87	0,318
Srednja škola	2,70	1,06–6,85	0,038
Viša škola i fakultet	0,57	0,17–2,02	0,352
Depresija na prijemu	1,92	1,01–3,92	0,046

## 4.3. DELIRIJUM

### 4.3.1. Prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka

Iz ove analize bili su isključeni pacijenti koji su imali preoperativni delirijum (27, 9,7% pacijenata), tako da je ukupan broj posmatranih bolesnika iznosio 250. Od analiziranih 250 pacijenata, 121 (48,4%) pacijent imao je postoperativni delirijum. Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma prikazani su u tabeli 8.

Univarijantnom regresionom analizom (tabela 8) odgovarajućih varijabli utvrđeno je da su, od sociodemografskih karakteristika pacijenata, faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka bili stariji uzrast ( $\geq 85$  god.) i niži indeks telesne mase ( $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ). Od pridruženih bolesti, kod pacijenata sa postoperativnim delirijumom, statistički značajno češće bili su prisutni: oštećenje vida, anemija pre operacije, akutna infekcija, demencija, prisustvo depresije na prijemu, kao i teško kognitivno oštećenje. U okviru specifične terapije, dugotrajna upotreba sedativa i neuroleptika, kao i veći broj lekova u ličnoj terapiji, bili su povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma. Niža vrednost hemoglobina pre operacije, povišena sedimentacija, hipoalbuminemija, kao i veći stepen dehidracije mereno urea/kreatinin odnosom ( $\text{urea/kreatinin odnos} \geq 14$ ) bili su laboratorijski parametri udruženi sa povećanim rizikom za nastanak postoperativnog delirijuma. Od hirurških faktora, pacijenti koji su bili lošijeg fizičkog zdravlja (ASA skala  $\geq 3$ ) i koji su imali jak bol (NPS  $\geq 7$ ) prvog postoperativnog dana, imali su veći rizik od pojave postoperativnog delirijuma.

Pol, prethodne operacije, upotreba alkohola, hipertenzija, dijabet, moždani udar, upotreba antidepresiva, nivo leukocita, tip operacije i tip anestezije, zatim trajanje operacije, kao i gubitak krvi u sali, nisu bili udruženi sa pojavom postoperativnog delirijuma.

**Tabela 8.** Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma— univarijantna analiza

<b>Univarijantna analiza</b>		
<i>Sociodemografske karakteristike pacijenata</i>	<b>RR (95% IP)</b>	<b>P</b>
Pol (m vs. ž)	0,99 (0,57 – 1,75)	0,995
Godine starosti (≥ 85 vs. 50- 84 )	3,97 (1,95 – 8,10)	<b>&lt; 0,001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
< 20	6,07 (2,04 – 18,13)	<b>0,001</b>
20- 25	1,63 (0,89 – 3,01)	0,117
26- 30	0,84 (0,39 – 1,83)	0,657
>30	1	
Obrazovanje	0,91 (0,73 – 1,15)	0,432
Alkohol		
Ne pije	1	
< 7 pića nedeljno	0,22 (0,05 – 1,10)	0,062
≥ 7 pića nedeljno	0,21 (0,04 – 1,20)	0,087
<i>Komorbiditeti, depresivni i kognitivni status</i>		
Hipertenzija	0,96 (0,53 – 1,74)	0,901
Diabetes mellitus	0,97 (0,50 – 1,86)	0,922
Moždani udar	1,40 (0,67 – 2,85)	0,355
Anemija	2,15 (1,52 – 3,70)	<b>0,006</b>
Akutna infekcija	2,10 (1,23 – 3,40)	<b>0,003</b>
Demencija	7,86 (0,95 – 64,86)	<b>0,056</b>
Oštećenje vida	2,95 (1,49 – 5,97)	<b>0,002</b>
Depresija na prijemu (GDS ≥ 6 vs. GDS < 6)	2,10 (1,21 – 3,63)	<b>0,008</b>
Teško kognitivno oštećenje (SPMSQ ≥ 8 vs. SPMSQ < 8 )	22,83 (5,33 – 97,73)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Specifična terapija</i>		
Dugotrajna upotreba sedativa	1,72 (1,04 – 2,84)	<b>0,034</b>



Dugotrajna upotreba antidepresiva	2,20 (0,54 – 8,96)	0,275
Dugotrajna upotreba neuroleptika	9,10 (1,12 – 73,57)	<b>0,039</b>
Broj lekova u ličnoj terapiji	1,28 (1,11 – 1,47)	<b>0,001</b>
<b><i>Laboratorijski parametri</i></b>		
Hemoglobin	0,98 (0,97 – 0,99)	<b>0,031</b>
Leukociti	1,08 (0,98 – 1,19)	0,133
Sedimentacija	1,01 (1,00 – 1,02)	<b>0,019</b>
Hipoalbuminemija	2,12 (1,24 – 3,62)	<b>0,006</b>
Urea/kreatinin odnos ( $\geq 14$ vs. $< 14$ )	2,80 (1,27 – 6,15)	<b>0,011</b>
<b><i>Hirurški faktori</i></b>		
Prethodne operacije	1,10 (0,67 – 1,80)	0,716
ASA (3,4 vs. 1,2)	3,47 (1,74 – 6,91)	<b>&lt; 0,001</b>
Tip operacije (ORIF vs. hemiartroplastika)	0,85 (0,50 – 1,42)	0,527
Tip anestezije (Opšta vs. regionalna)	1,27 (0,77 – 2,11)	0,344
Trajanje operacije	1,00 (0,99 – 1,01)	0,546
Intraoperativan gubitak krvi	1,00 (1,00 – 1,03)	0,121
Akutni bol POD 1* (NPS $\geq 7$ vs. NPS $< 7$ )	5,30 (2,57 – 10,93)	<b>&lt; 0,001</b>

RR – relativni rizik

IP – interval poverenja

ORIF – otvorena repozicija i unutrašnja fiksacija

\*POD 1– postoperativni dan 1

U tabeli 9 prikazana su dva modela multivarijantne regresione analize. Model 1 (tabela 9, model 1) multivarijantne regresione analize pokazuje nezavisne prediktore za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka u okviru određenih grupa (sociodemografskih karakteristika pacijenata, komorbiditeti, specifična terapija, laboratorijski parametri i hirurški faktori). Nezavisni prediktore za nastanak postoperativnog

delirijuma prema modelu 1 u okviru sociodemografskih karakteristika su stariji uzrast ( $\geq 85$  god.) i  $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ . U okviru komorbiditeta nezavisni prediktori su anemija, oštećenje vida, prisustvo depresije na prijemu i teško kognitivno oštećenje. U okviru specifične terapije nezavisni prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma su upotreba neuroleptika i broj lekova u ličnoj terapiji. U grupi laboratorijskih parametara, hipoalbuminemija i urea/kreatinin odnos  $\geq 14$  su nezavisno povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma. U grupi hirurških faktora, ASA skor 3,4 i jak bol prvog postoperativnog dana bili su nezavisno povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma.

Nezavisni prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma prema modelu 2 (tabela 9, model 2) koji je uključio sve varijable povezane sa postoperativnim delirijumom iz modela 1, su stariji uzrast ( $\geq 85$  god.), oštećenje vida, depresija na prijemu, teško kognitivno oštećenje, dehidracija (urea/kreatinin odnos  $\geq 14$ ), lošiji fizički status pacijenata (ASA 3,4), kao i prisustvo jakog akutnog postoperativnog bola (NPS  $\geq 7$ ). Od navedenih faktora rizika, teško kognitivno oštećenje i jak akutni bol prvog postoperativnog dana bili najznačajnije povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma.

**Tabela 9.** Nezavisni prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma— multivarijantna analiza

	MODEL 1		MODEL 2	
<i>Sociodemografske karakteristike pacijenata</i>	RR (95%IP)	P	RR (95%IP)	P
Godine starosti (≥ 85 vs. 50- 84 )	3,30 (1,58- 6,87)	<b>0,001</b>	3,14 (1,38- 7,11)	<b>0,006</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
< 20	4,61 (1,50- 14,18)	<b>0,008</b>		
20- 25	1,52 (0,81- 2,83)	0,192		
26- 30	0,81 (0,37- 1,81)	0,615		
>30	1			
<i>Komorbiditeti, depresivni i kognitivni status</i>				
Anemija	2,19 (1,20- 4,00)	<b>0,011</b>		
Oštećenje vida	3,09 (1,47- 6,47)	<b>0,003</b>	2,73 (1,25- 5,95 )	<b>0,011</b>
Depresija na prijemu (GDS ≥ 6 vs. GDS < 6)	2,20 (1,20- 4,03)	<b>0,011</b>	2,12 (1,11- 4,05)	<b>0,023</b>
Teško kognitivno oštećenje (SPMSQ ≥ 8 vs. SPMSQ < 8)	24,85 (5,70- 108,43)	<b>&lt; 0,001</b>	21,17(4,53- 98,85)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Specifična terapija</i>				
Dugotrajna upotreba neuroleptika	8,75 (1,06- 72,36)	<b>0,044</b>		
Broj lekova u ličnoj terapiji	1,28 (1,10- 1,48)	<b>0,001</b>		
<i>Laboratorijski parametri</i>				
Hipoalbuminemija	2,30 (1,33- 3,98)	<b>0,003</b>		
Urea/kreatinin odnos (≥14 vs. < 14)	3,15 (1,41- 7,05)	<b>0,005</b>	2,55 (1,00- 6,54)	<b>0,052</b>
<i>Hirurški faktori</i>				
ASA	3,55 (1,72- 7,36)	<b>0,001</b>	3,63 (1,55- 8,47)	<b>0,003</b>

(3,4 vs. 1,2)				
Akutni bol POD 1* (NPS $\geq$ 7 vs. NPS < 7)	5,30 (2,57 – 10,93)	< <b>0,001</b>	5,40 (2,55- 11,39)	< <b>0,001</b>

RR – relativni rizik

IP – interval poverenja

\*POD 1– postoperativni dan 1

### **4.3.2. Uticaj delirijuma na kratkoročne ishode nakon operacije preloma kuka**

Iz ove analize bili su isključeni pacijenti sa anamnezom o dugotrajnoj terapiji antidepressivima (7, 2,5% pacijenata), tako da je posmatrano ukupno 270 pacijenata. Kratkoročni ishodi posmatrani u ovoj analizi bili su: smrtni ishod tokom hospitalizacije, reintervencije, smrtni ishod i reintervencije zajedno, komplikacije tokom hospitalizacije i težina komplikacija.

Posmatrani kratkoročni ishodi prikazani su u tabeli 10. Pacijenti sa delirijumom imali su statistički značajno veći broj komplikacija, veću stopu mortaliteta tokom hospitalizacije, veći broj reintervencija i duži boravak u bolnici u poređenju sa pacijentima bez delirijuma.

Od posmatranih komplikacija najviše je bilo infekcija urinarnog trakta (26,0%), dijareja (13,0%), kolitis (7,2%) dekubitalni ulkus (6,5%), plućna embolija (4,7%), tromboza dubokih vena (5,4%), luksacija proteze (4,0%), infekcija rane (2,9%), dok su infarkt miokarda, hematemeza, melena, akutna bubrežna insuficijencija, pneumonija, osteomijelitis, krvarenje iz rane i sepsa bili zastupljeni u manjem procentu (< 2%).

**Tabela 10.** Posmatrani ishodi po grupama

<b>Ishodi</b>	<b>Pacijenti bez delirijuma n (%)</b>	<b>Pacijenti sa delirijumom n (%)</b>	<b>Ukupno n (%)</b>	<b>P*</b>	
Komplikacije Da	34 (26,8)	75 (52,4)	109 (40,4)	<b>&lt;0,001</b>	
Ne	93 (73,2)	68 (47,6)	161 (59,6)		
Težina komplikacija (Burvil skala)†	1,1 ± 2,6	2,0 ± 2,9	1,6 ± 1,8	0,088	
Reintervencije: Da	2 (1,6)	9 (6,3)	11 (4,1)	0,065	
Ne	125 (98,4)	134 (93,7)	259 (95,9)		
Smrtni ishod Da	6 (4,7)	21 (14,7)	27 (10,0)	<b>0,008</b>	
Ne	121 (95,3)	122 (85,3)	243 (90,0)		
Smrtni ishod i reintervencije tokom hospitalizacije	Da Ne	8 (6,3) 119 (93,7)	28 (19,6) 115 (80,4)	36 (13,3) 234 (86,7)	<b>0,002</b>
Dužina hospitalizacije (dani)†	26,4 ± 9,6	32,3 ± 11,9	29,5 ± 11,3	<b>0,007</b>	

† Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD

## **4.4. UDRUŽENI SINDROM DELIRIJUMA I DEPRESIJE**

### **4.4.1. Prediktori za nastanak udruženog sindroma delirijuma i depresije**

U ovom delu analize posmatrali smo koji faktori su prediktori za nastanak udruženog sindroma delirijuma i depresije. Prema univarijantnoj regresionoj analizi faktori rizika za nastanak udruženog sindroma delirijuma i depresije kod pacijenata sa prelomom kuka bili su težina pridruženih bolesti merena Charlson indeksom, zatim istorija depresije u anamnezi, oštećenje vida i kognitivno oštećenje mereno SPMSQ skorom (tabela 11). Uzrast, pol, obrazovanje, broj lekova u ličnoj terapiji, vreme čekanja na operaciju, fizički status (ASA skor), tip operacije i tip anestezije nisu bili povezani sa nastankom udruženog sindroma. Multivarijantnom regresionom analizom pokazano je da nezavisni prediktori udruženog sindroma delirijuma i depresije su: istorija depresije u anamnezi, oštećenje vida i kognitivno oštećenje.

**Tabela 11.** Prediktori za nastanak udruženog sindroma delirijuma i depresije. Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza

Varijable	Univarijantna analiza		Multivarijantn analiza	
	95% IP	P	95% IP	P
Godine starosti†	1,03 (0,99 – 1,07)	0,079		
Pol (m vs. ž)	1,31 (0,66 – 2,61)	0,428		
Obrazovanje	0,85 (0,65 – 1,10)	0,228		
Charlson indeks za komorbiditet >1	1,24 (1,02 – 1,50)	<b>0,025</b>		
Istorija depresije	8,79 (3,14 – 24,59)	<b>&lt;0,001</b>	8,28(2,62 – 26,13)	<b>&lt;0,001</b>
Oštećenje vida	2,23 (1,76 – 9,09)	<b>0,017</b>	2,50 (1,17 – 5,31)	<b>0,018</b>
Broj lekova u ličnoj terapiji†	1,16 (0,99 – 1,36)	0,064		
SPMSQ skor†	1,30 (1,17 – 1,45)	<b>&lt;0,001</b>	1,30 (1,14 – 1,49)	<b>&lt;0,001</b>
Vreme čekanja na operaciju (dani)†	1,04 (0,99 – 1,09)	0,126		
<b>Faktori vezani za hiruršku intervenciju</b>				
ASA (1,2 vs. 3,4)	1,98 (0,84 – 4,65)	0,117		
Tip hirurške intervencije (hemiartroplastika vs. ORIF)	1,61 (0,84 – 3,09)	0,146		
Tip anestezije (opšta vs. regionalna)	0,82 (0,46 – 1,47)	0,520		

ORIF – otvorena repozicija i unutrašnja fiksacija

†Vrednosti prikazane kao srednje vrednosti ± SD



#### **4.4.2. Uticaj delirijuma, depresije i udruženog sindroma delirijuma i depresije na kratkoročne ishode**

U ovoj analizi posmatrani su svi pacijenti (ukupno 277 pacijenata). Kratkoročni ishodi posmatrani u ovoj analizi bili su: smrtni ishod tokom hospitalizacije, reintervencije, smrtni ishod i reintervencije zajedno, komplikacije tokom hospitalizacije i težina komplikacija.

U tabeli 12 prikazane su perioperativne karakteristike naših bolesnika posmatranih u četiri grupe: prvu grupu činili su pacijenti koji nisu imali ni postoperativni delirijum ni depresiju; drugu grupu činili su pacijenti koji su imali samo postoperativni delirijum; treću grupu činili su pacijenti koji su imali samo depresiju i četvrtu grupu činili su pacijenti koji su imali udruženi sindrom, tj. i postoperativni delirijum i depresiju istovremeno.

**Tabela 12.** Perioperativne karakteristike pacijenata u grupi sa delirijumom, depresijom i udruženim sindromom delirijuma i depresije sa analizom „dozno zavisnog” efekta na ishode

Varijable	Bez delirijuma	Samo	Samo	Udruženi	P*
	i depresije	delirijum	depresija	sindrom	
	n=99 (35,7%)	n=88 (31,8%)	n=30 (10,8%)	n=60 (21,7%)	
<i>Karakteristike pacijenata</i>					<b>n (%)</b>
Godine starosti†	75,0 ± 8,2	73,7 ± 7,9	81,8 ± 7,3	79,7 ± 6,7	<b>&lt;0,001</b>
Pol					0,819
Muški	25 (25,3)	24 (27,3)	9 (30,0)	13 (21,7)	
Ženski	74 (74,7)	64 (72,7)	21 (70,0)	47 (78,3)	
Obrazovanje					0,526
Bez obrazovanja	24 (24,2)	17(19,3)	6 (20,0)	13 (21,7)	
Osnovna škola	20 (20,2)	18 (20,5)	5(16,7)	18 (30,0)	
Srednja škola	30 (30,3)	34 (38,6)	8(26,7)	19 (31,7)	
Viša škola i fakultet	25 (25,3)	19 (21,6)	11(36,7)	10 (16,7)	
Charlson index za komorbiditet >1	50 (50,5)	60 (68,2)	15 (50,0)	43 (71,7)	<b>0,013</b>
Istorija depresije	0 (0,0)	2 (2,3)	4 (13,3)	12 (20,0)	<b>&lt;0,001</b>
Oštećenje vida	9 (17,0)	21 (39,6)	5 (9,4)	18 (34,0)	<b>0,006</b>
Broj lekova u ličnoj terapiji†	2,7 ± 1,7	3,5 ± 1,9	2,6 ± 1,5	3,5 ± 1,8	<b>0,004</b>
SPMSQ skor†	2,5 ± 1,6	5,9 ± 2,7	2,6 ± 1,7	5,9 ± 2,3	<b>&lt;0,001</b>
Vreme čekanja na operaciju (dani)†	6,5 ± 4,9	8,4 ± 6,0	7,4 ± 5,6	7,1± 5,8	0,393
<i>Faktori vezani za hiruršku intervenciju</i>					
ASA					<b>&lt;0,001</b>

1,2	32 (32,3)	7 (8,0)	6 (20,0)	7 (11,7)	
3,4	67 (67,7)	81 (92,0)	24 (80,0)	53 (88,3)	
Tip hirurške intervencije					0,262
Hemiartroplastika	69 (69,7)	54 (60,4)	18 (60,0)	45 (75,0)	
ORIF	30 (30,3)	34 (38,6)	12 (40,0)	15 (25,0)	
Tip anestezije					
opšta	59 (59,6)	42 (47,7)	19 (63,3)	36 (60,0)	0,261
regionalna	40 (40,9)	46 (52,3)	11 (36,7)	24 (40,0)	
<b>Ishodi</b>					<b>P<sup>a</sup></b>
Smrtni ishod tokom hospitalizacije	3 (3,0)	15 (17,0)	3 (10,0)	6 (10,0)	<b>0,031</b>
Reintervencije tokom hospitalizacije	2 (2,0)	4 (4,5)	0 (0,0)	5 (8,3)	<b>0,045</b>
Smrtni ishod i reintervencije tokom hospitalizacije	5 (13,9)	17 (47,2)	3 (8,3)	11 (13,8)	<b>0,003</b>
Komplikacije	25 (25,3)	45 (51,1)	10 (33,3)	35 (58,3)	<b>&lt;0,001</b>
Težina komplikacija† (Burvill skala)	0,9 ± 1,9	2,1 ± 2,8	1,9 ± 4,1	2,0 ± 3,1	<b>0,006</b>
Dužina hospitalizacije (dani)†	26,4 ± 8,9	26,8 ± 11,9	30,4 ± 11,9	35,0 ± 11,6	<b>&lt;0,001</b>

\*Prema Hi kvadrat testu za kategorijske i ANOVI za kontinuirane varijable

<sup>a</sup>Dozno zavisni efekat prema linearnoj asocijaciji Hi kvadrat testa ili ANOVE sa linearnim ili kvadratnim efektom gde je bilo potrebno

ORIF – otvorena repozicija i unutrašnja fiksacija

†Vrednosti prikazane kao srednje vrednosti ± SD

Od ukupnog broja, 99 (35,7 %) pacijenata nije imalo ni delirijum ni depresiju tokom hospitalizacije; njih 88 (31,8 %) je imalo samo delirijum; 30 (10,8 %) je imalo samo depresiju, a 60 (21,7 %) pacijenata je imalo udruženi sindrom delirijuma i depresije.

Pacijenati u grupi sa depresijom i sa udruženim sindromom su u proseku statistički značajno bili stariji nego pacijenti u druge dve grupe. Nije postojala razlika među grupama u pogledu pola, nivoa obrazovanja i hirurških faktora. Pacijenti sa udruženim sindromom imali su značajno opterećenje komorbiditetima mereno Charlson indeksom i češću istoriju depresije u anamnezi, a pacijenti sa delirijumom su značajno češće imali oštećenje vida. Pacijenti koji su imali samo delirijum i oni koji su imali udružen delirijum i depresiju u ličnoj terapiji imali su prosečno isti broj lekova ( $3,5 \pm 1,8$ ), ali to je bilo značajno veći broj od broja lekova koji su imale ostali bolesnici. Bolja kognitivna funkcija bila je prisutna u grupi pacijenata bez delirijuma i depresije. Lošiji fizički status meren ASA skorom je bio prisutan u grupi pacijenata sa delirijumom i sa udruženim sindromom.

Analiza dozno-zavisnog efekta ove četiri grupe, idući od grupe bez delirijuma i depresije, preko grupe samo sa delirijumom, zatim grupe samo sa depresijom i na kraju grupe udruženog sindroma delirijuma i depresije, pokazala je da je udruženi sindrom povezan sa većim rizikom za nastanak svih posmatranih ishoda: smrtnog ishoda tokom hospitalizacije, reintervencija tokom hospitalizacije, smrtnog ishoda i reintervencija tokom hospitalizacije zajedno, komplikacija, kao i težine komplikacija mereno Burvill skalom (tabela 12).

#### **4.4.3. Logistička i linearna regresiona analiza prediktora posmatranih ishoda**

Logistička i linearna regresiona analiza su bile korišćene da bi se ispitaio nezavisan i dozno-zavisan uticaj delirijuma, depresije i udruženog sindroma na posmatrane ishode.

Rezultati univarijantne i multivarijantne regersione analize prikazani su u tabeli 13. Prema univarijantnoj analizi pacijenti bez delirijuma i depresije su bili u manjem riziku za nastanak smrtnog ishoda i reintervencija tokom hospitalizacije u odnosu na pacijente sa udruženim sindromom. Ovi pacijenti kao i pacijenti sa depresijom su bili pod manjim rizikom za nastanak komplikacija u odnosu na pacijente sa udruženim sindromom. Prema multivarijantnoj analizi kojom su se isključili uticaji potencijalnih konfaundirajućih faktora (pol, uzrast, obrazovanje, Charlson indeks, istorija depresije, oštećenje vida, broj lekova u ličnoj terapiji, SPMSQ skor, ASA, tip operacije i tip anestezije) pacijenti bez delirijuma i depresije imali su manje šanse za pojavu komplikacija u odnosu na pacijente sa udruženim psihijatrijskim oboljenjima, delirijumom i depresijom.

U tabeli 14 prikazana je povezanost udruženog sindroma i dužine hospitalizacije, kao i udruženog sindroma i težine komplikacija (merenih Burvil skalom). Udružen sindrom je predstavljen na dva načina: prvo – kao kategorijska varijabla, odnosno vršeno je poređenje pacijenata koji su imali udruženi sindrom sa svim ostalim pacijentima i drugo – udružen sindrom je posmatran na ordinalnoj skali, odnosno navedeni ishodi su posmatrani u odnosu na bolesnike sa udruženim sindromom, bolesnike koji nisu imali ni delirijum ni depresiju, bolesnike koji su imali samo depresiju i bolesnike koji su imali samo delirijum. U oba slučaja, posmatrana je samo direktna povezanost, a zatim i povezanost pomoću tzv. prilagođenog modela, odnosno kada je isključen mogući uticaj pridruženih–konfauding varijabli (pol, uzrast, obrazovanje, Charlson indeks, istoriju depresije, oštećenje vida, broj lekova u ličnoj terapiji, SPMSQ skor, ASA, tip operacije i tip anestezije).

**Tabela 13.** Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza prediktora posmatranih ishoda

Variable	Ishodi - logistička regresiona analiza					
	Smrtni ishod tokom hospitalizacije		Smrtni ishod i reintervencija		Komplikacije	
	Univarijantna	Multivarijantna*	Univarijantna	Multivarijantna *	Univarijantna	Multivarijantna*
	RR (95% IP)	RR (95% IP)	RR (95% IP)	RR (95% IP)	RR (95% IP)	RR (95% IP)
Overlap syndrome	1	1	1	1	1	1
Delirijum samo	1,85 (0,67-5,08)	0,99 (0,30-3,28)	1,07 (0,46-2,47)	0,71 (0,27-1,88)	0,75 (0,39-1,45)	0,72 (0,35-1,50)
Depresija samo	1,00 (0,12-4,31)	5,16 (0,81-32,84)	0,49 (0,13-1,93)	1,21 (0,25-5,81)	<b>0,36 (0,14-0,89)</b>	0,48 (0,17-1,35)
Bez delirijuma i depresije	0,28 (0,68-1,17)	1,29 (0,23-7,38)	<b>0,24 (0,08-0,72)</b>	0,68 (0,18-2,62)	<b>0,24 (0,12-0,48)</b>	<b>0,39 (0,16-0,91)</b>

\*Prilagođeno za pol, uzrast, obrazovanje, Charlson indeks, istoriju depresije, oštećenje vida, broj lekova u ličnoj terapiji, SPMSQ skor, ASA, tip operacije i tip anestezije

**Tabela 14.** Univarijantna i multivarijantna linearna regresiona analiza prediktora posmatranih ishoda

Varijable	Ishodi - linearna regresija			
	Dužina hospitalizacije		Težina komplikacija (Burvil skor)	
	B (95% IP za B)	P	B (95% IP za B)	P
Udruženi sindrom <sup>a</sup>	6,86 (3,72 – 10,00)	<b>&lt;0,001</b>	0,43 (-0,38 – 1,24)	0,294
Udruženi sindrom* <sup>a</sup>	5,17 (1,75 – 8,59)	<b>0,003</b>	0,23 (-0,78 – 0,98)	0,272
Udruženi sindrom <sup>b</sup>	2,69 (1,60 – 3,78)	<b>&lt;0,001</b>	0,40 (0,12 – 0,68)	<b>0,006</b>
Udruženi sindrom* <sup>b</sup>	2,20 (0,80 – 3,61)	<b>0,002</b>	0,22 (-0,15 – 0,58)	0,243

<sup>a</sup> Kategorijske varijable (1– udruženi sindrom, 0 – ostali)

\* Prilagođeno za pol, uzrast, obrazovanje, Charlson indeks, istoriju depresije, oštećenje vida, broj lekova u ličnoj terapiji, SPMSQ skor, ASA, tip operacije i tip anestezije.

<sup>b</sup> Ordinalna skala (0 – bez delirijuma i depresije 1 – depresija, 2 – delirijum, 3 – udruženi sindrom)

Prema linearnoj regresionoj analizi pacijenti sa udruženim sindromom duže su ostajali u bolnici u odnosu na ostale u oba modela: u prilagođenom modelu, pri isključivanju uticaja pridruženog - konfaundirajućeg faktora, ostajali su 5 dana duže, a u neprilagođenom modelu, bez isključivanja uticaja konfaundirajućeg faktora, ostajali su 7 dana duže u bolnici (tabela 16). Analiza „doza-efekat” je pokazala da je udruženi sindrom povezan sa većom verovatnoćom produžene hospitalizacije (8,1 dana više u poređenju sa pacijentima bez delirijuma i depresije), kao i sa većim skorom za težinu komplikacija (1,2 boda više u poređenju sa pacijentima bez delirijuma i depresije). Nakon isključivanja uticaja potencijalnih konfaundirajućeg faktora (pol, uzrast, obrazovanje, Charlson indeks, istorija depresije, oštećenje vida, broj lekova u ličnoj terapiji, SPMSQ skor, ASA, tip operacije i tip anestezije) pokazano je u „doza-efekat” analizi da su pacijenti sa udruženim sindromom pod većim rizikom za duži boravak u bolnici (6,6 dana duže u poređenju sa pacijentima bez delirijuma i depresije).

## 4.5. PROPENZITI SKOR ANALIZA

U cilju utvrđivanja razlika između pacijenata sa delirijumom i pacijenata bez delirijuma, sprovedena je propenziti skor analiza korišćenjem serije logističkih regresionih analiza. Samo one varijable sa statističkom značajnošću od  $p < 0,1$  u univarijantnoj regresionoj analizi ušle su u multivarijantnu regresionu analizu koja je pokazala varijable nezavisno udružene sa pojavom delirijuma koje su kreirale propenziti skor (tabela 15). Propenziti skor je korišćen u daljim analizama efekata delirijuma na posmatrane kratkoročne ishode (smrtni ishod tokom hospitalizacije, reintervencije, smrtni ishod i reintervencije zajedno, komplikacije tokom hospitalizacije i težina komplikacija) da bi se matematički izjednačile bazične karakteristike pacijenata u grupi sa i bez delirijuma.



**Tabela 15.** Konstrukcija propenziti skora – regresione analize

Varijable	Univarijantna analiza*		Multivarijantna analiza	
	RR (95 %IP)	P	RR (95 %IP)	P
Godine starosti	<b>1,11 (1,08-1,16)</b>	<b>&lt;0,001</b>		
Pol (m vs. ž)	1,09 (0,63-1,87)	0,765		
Obrazovanje	0,04 (0,82-1,33)	0,729		
‡BMI	0,96 (0,89-1,04)	0,302		
Oštećenje vida	<b>2,01 (0,99-4,08)</b>	<b>0,053</b>	2,93 (1,29-6,67)	<b>0,011</b>
†CCI >1	<b>1,91 (1,11-3,28)</b>	<b>0,019</b>		
‡SPMSQ skor	<b>0,54 (0,46-0,54)</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,52 (0,45-0,62)	<b>&lt;0,001</b>
Depresija na prijemu (GDS ≥ 6 vs. GDS < 6)	<b>2,73 (1,51-4,95)</b>	<b>0,001</b>		
ASA (3,4 vs. 1,2)	<b>3,06 (1,50-6,23)</b>	<b>0,002</b>	2,48 (1,07-5,76)	<b>0,035</b>
Tip hirurške intervencije (hemiartroplastika vs. ORIF)	0,47 (0,47-1,42)	0,468		
Tip anestezije (opšta vs. regionalna)	1,36 (0,81-2,31)	0,247		

‡BMI- indeks telesne mase, †CCI- Charlson indeks komorbiditeta, ‡SPMSQ- kratki upitnik za procenu mentalnog statusa, ORIF – otvorena repozicija i unutrašnja fiksacija

\*Prilagođeno za uzrast

Univarijantnom regresionom analizom pokazano je da su uzrast, oštećenje vida, veći broj komorbiditeta (Charlsin index > 1), prisustvo depresije na prijemu, lošija kognitivna funkcija (niži SPMSQ skor) i veći perioperativni rizik (veći ASA skor) bili statistički značajno povezani sa nastankom delirijuma.

Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da tri varijable čine propenziti skor, a to su: oštećenje vida, lošija kognitivna funkcija (niži SPMSQ skor) i veći perioperativni rizik (veći ASA skor) (tabela 15).

#### 4.5.1. Efekat delirijuma na posmatrane ishode

Uticao, odnosno efekat delirijuma na posmatrane ishode još jednom je analiziran, ali ovog puta u dva modela: 1. model – prilagođen za godine starosti i 2. model – prilagođen za sledeće faktore: propenziti skor (oštećenje vida, SPMSQ skor, ASA), godine starosti, pol, BMI, depresiju, Charlson indeks, tip operacije i tip anestezije. (tabele 16 i 17). U zavisnosti od posmatranih ishoda bila je primenjena regresiona analiza za kategorijske varijable (smrtni ishod, smrtni ishod i reintervencije zajedno i komplikacije – tabela 16) i linearna regresija za kontinuirane varijable (dužina hospitalizacije i težina komplikacija – tabela 17).

Nakon isključivanja uticaja godina starosti pokazano je da je delirijum bio udružen sa većim rizikom za nastanak komplikacija i smrtnog ishoda i reintervencija zajedno (tabela 16, model 1). U sledećoj analizi nakon isključivanja uticaja ostalih konfauding faktora (uzrast, pol, BMI, SPMSQ skor, ASA, depresiju, oštećenje vida, Charlson indeks, tip operacije i tip anaestezije) pokazana je udruženost delirijuma sa nastankom smrtnog ishoda i reintervencija zajedno (tabela 16, model 2).

Linearna regresiona analiza je pokazala da je delirijum bio povezan sa dužim boravkom u bolnici i težim komplikacijama u prvom modelu, (tabela 17, model 1). U drugom modelu prilagođenom za navedene potencijalne konfauding faktore, delirijum je bio udružen sa produženom hospitalizacijom (tabela 17, model 2).

**Tabela 16.** Uticaj delirijuma na posmatrane ishode – multivarijantna logistička regresija

Varijable	Smrtni ishod tokom hospitalizacije	Smrtni ishod i reintervencija	Komplikacije
	RR (95% IP), P	RR (95% IP), P	RR (95% IP), P
Delirijum*	1,83 (0,67-5,03), 0,241	2,56 (1,06-6,17), <b>0,037</b>	2,66 (1,54-4,61), <b>&lt;0,001</b>
Delirijum <sup>‡</sup>	0,46 (0,13-1,65), 0,232	7,16 (1,28-40,14), <b>0,025</b>	1,73 (0,85-3,52), 0,128

\*Prilagođeno za uzrast – model 1

<sup>‡</sup>Prilagođeno za propenziti skor (oštećenje vida, SPMSQ skor, ASA), uzrast, pol, BMI, depresiju, Charlson indeks, tip operacije i tip anestezije – model 2.

**Tabela 17.** Uticaj delirijuma na posmatrane ishode — multivarijantna linearna regresija

	<b>Dužina hospitalizacije</b>	<b>Težina komplikacija (Burvil skor)</b>
	B (95%CI), P	B (95%CI), P
Delirijum*	5,75 (2,91-8,59), <b>&lt;0,001</b>	0,83 (0,09-1,56), <b>0,027</b>
Delirijum <sup>‡</sup>	5,08 (1,51-8,66), <b>0,005</b>	0,39 (-0,53-1,31), 0,403

\*Prilagođeno za godine starosti—model 1

<sup>‡</sup>Prilagođeno za propenziti skor (oštećenje vida, SPMSQ skor, ASA) godine starosti, pol, BMI, depresiju, Charlson indeks, tip operacije i tip anestezije— model 2

## 5. DISKUSIJA

### 5.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Prema rezultatima ovog istraživanja pacijenti sa prelomom kuka pripadaju starijoj populaciji sa prosečnom starošću  $78,0 \pm 8,2$  godina, a čak 20,2% pacijenata je bilo starije od 84 godina. Najveći procenat pacijenata je bio ženskog pola. Jedna velika studija je pokazala sličnu starosnu granicu ovih pacijenata i značajnu zastupljenost ženskog pola, što je u skladu sa rezultatima ovog istraživanja.<sup>153</sup> Ovakvi rezultati ukazuju na sve veće pomeranje starosne granice pacijenata sa prelomom kuka ka starijem uzrastu.<sup>154</sup>

Najveći broj pacijenata je bio visokog perioperativnog rizika (ASA 3,4), sa velikom zastupljenošću kardiovaskularnih komorbiditeta, preoperativne anemije i značajnim prosečnim brojem lekova u ličnoj terapiji. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da pacijenti sa prelomom kuka spadaju u populaciju ljudi sa značajno narušenim zdravljem i upotrebom velikog broja lekova u ličnoj terapiji.<sup>155, 119</sup> Tipični anemijski status koji prati ove pacijente zajedno sa mnoštvom pratećih oboljenja obuhvaćen je u tzv.-om „sindromu krhkosti”,<sup>156</sup> što ove pacijente čini izrazito osetljivim i može da dovede do niza neželjenih događaja nakon hirurške intervencije.<sup>157</sup>

Više od dve trećine pacijenata imalo je prelom vrata butne kosti, a oko jedne trećine pacijenata je primljeno pod dijagnozom intertrohanternog preloma. U skladu sa tim je bila i zastupljenost pacijenata lečenih hemiartroplastikom ili dinamičko-kompresivnim zavrtnjem. Približno ista zastupljenost je bila opšte i regionalne anestezije. U literaturi nije potvrđena prednost regionalne nad opštom anestezijom u pogledu funkcionalnog oporavka i mortaliteta.<sup>158,159</sup>

Prosečno vreme čekanja na operaciju iznosilo je  $7,4 \pm 5,7$  dana. Podaci iz literature ukazuju da je kraće vreme čekanja na operaciju kod ovih pacijenata udruženo sa smanjenim brojem postoperativnih komplikacija, kraćim boravkom u bolnici i većim preživljavanjem.<sup>160</sup> Duži preoperativni boravak može dovesti do nastanka niza komplikacija, a takođe i povećanih troškova lečenja ovih pacijenata.<sup>161</sup> Razlozi za produženo čekanje na operaciju u našem istraživanju mogu se objasniti neophodnom stabilizacijom opšteg stanja pacijenata pre operacije, zatim klirensom antiagregacionih lekova ili nedostatkom raspoloživog hirurškog materijala i osoblja.

Kognitivna disfunkcija bila je zabeležena kod čak 196 (70,8%) pacijenata, a teško kognitivno oštećenje bilo je prisutno kod 15,5% ispitanika. Depresiju na prijemu u bolnicu imalo je 90 (32,5%) pacijenata. Depresija je često prisutna kod pacijenata sa prelomom kuka sa prevalencijom do 47%.<sup>162</sup> Takođe kognitivna disfunkcija je zastupljena u velikom procentu sa prevalencijom od 45%.<sup>129</sup>

Delirijum tokom hospitalizacije je bio prisutan kod ukupno 148 (53,4%) pacijenata, što predstavlja veoma visoku incidenciju delirijuma i u skladu je sa podacima iz literature.<sup>163-166</sup> Na osnovu rezultata meta analize u kojoj su analizirani podaci 26 istraživanja, postoperativni delirijum nakon operacije frakture kuka imalo je 4-53,3% bolesnika.<sup>166</sup> Takođe, u nedavno objavljenom sistematskom pregledu literature,<sup>65</sup> najviša incidencija delirijuma tokom hospitalizacije kod ortopedskih pacijenata bila je 51%. Naši rezultati su slični rezultatima studija u kojima je zabeležena najviša stopa delirijuma tokom hospitalizacije.<sup>65,166</sup> Pored toga, naši rezultati ukazuju i na činjenicu da su pacijenti sa prelomom kuka pod povećanim rizikom za nastanak delirijuma zbog sadejstava kako predisponirajućih faktora rizika na prijemu u bolnicu tako i triger, odnosno stimulišućih faktora tokom hospitalizacije, što je takođe potvrđeno i u drugim radovima.<sup>28,166,167</sup>

Preoperativni delirijum je bio prisutan kod 9,7% pacijenata što je u saglasnosti sa podacima iz literature.<sup>55,56</sup> Značajan procenat pacijenata sa prelomom kuka su delirantni već na prijemu u bolnicu i taj procenat se kreće od 4% u studiji *Brauer-a*<sup>168</sup> do 29% u studiji *Gruber-Baldini*.<sup>169</sup> Određeni broj pacijenata mogu ostati delirantni i nakon operacije, pa čak i na otpustu, a primećeno je da ovi pacijenti češće imaju demenciju na prijemu u bolnicu.<sup>170</sup> U pregledu literature, zapaženo je da se faktori rizika za nastanak preoperativnog delirijuma razlikuju od faktora rizika za pojavu postoperativnog delirijuma. Stariji bolesnici koji imaju demenciju ili cerebrovaskularno oboljenje ili intrakranijalno krvarenje, kao i lošiju respiratornu funkciju ili urinarnu infekciju češće su imali delirijum, dok se postoperativni delirijum češće javlja kod velikih hirurških zahvata i pacijenata sa većim brojem komorbiditeta, onih koji primaju sedative i/ili analgetike.<sup>171</sup> Takođe, karakteristike delirijuma kod pacijenata koji su već delirantni na prijemu u bolnicu se razlikuju od karakteristika novonastalog delirijuma tokom hospitalizacije.<sup>170,172,173</sup> Te razlike se mogu ogledati u različitoj dužini trajanja i težini delirantnog stanja, koje je često neprepoznato na prijemu u bolnicu, kao i u nelečenom uzroku koji je doveo do delirantnog stanja kod ove grupe pacijenata.

U našem istraživanju, postoperativni delirijum se javljao najčešće drugog dana nakon operacije, a njegova incidencija je iznosila 43,7%. U studiji *Leung-a* koja je obuhvatila

gerijatrijske pacijente raznih hirurgija, među kojima je najviše bila zastupljena ortopedska hirurgija (kod 47% ispitanika), 46% pacijenata je razvilo postoperativni delirijum do drugog dana nakon operacije.<sup>174</sup> Visoka incidencija postoperativnog delirijuma je najčešće zastupljena kod ortopedskih pacijenata sa prelomom kuka.<sup>88,175</sup> Pacijenti sa prelomom kuka su izloženi brojnim negativnim insultima kao što su trauma, velika hirurgija, bol itd, koji doprinose višoj incidenciji delirijuma nego što se beleži kod drugih hirurških pacijenata.

Komplikacije tokom hospitalizacije javile su se kod 41,5% pacijenata što je mnogo više u odnosu na rezultate drugih studija razvijenih zemalja.<sup>176, 177</sup> Najčešća perioperativna komplikacija bila je infekcija urinarnog trakta (26,0%), zatim dijarejalni sindrom (20,2%) i dekubitus (6,5%). Infekcija urinarnog trakta i dekubitalni ulkusi su prepoznate komplikacije u ortopedskoj hirurgiji, a udružene su sa pojavom delirijuma i produženom hospitalizacijom.<sup>178,179,180</sup>

Prosečna dužina bolničkog lečenja iznosila je  $35.0 \pm 11.6$  dana, što je značajno duže od razvijenih zemalja gde prosečna hospitalizacija pacijenata sa prelomom kuka iznosi od 6 dana u SAD-u do 23 dana u Velikoj Britaniji.<sup>153, 167</sup> Ovakvi rezultati mogu ukazivati na dodatno finansijsko opterećenje zdravstvenog sistema naše zemlje. Stoga, prevencija perioperativnih komplikacija i skraćanje vremena do operacije, mogu poboljšati ishod lečenja ovih pacijenata i smanjiti ekonomske troškove lečenja.<sup>160,161</sup> Mortalitet je iznosio 9,7%, što je u saglasnosti sa izveštajima drugih epidemioloških studija.<sup>179</sup> U retrospektivnoj studiji *Khan-a i sar.*,<sup>181</sup> mortalitet 30 dana nakon operacije preloma kuka iznosio je 7,5%, dok u ostalim studijama varira od 3% do 8%.<sup>182,183</sup>

## 5.2. PREDIKTORI ZA NASTANAK POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD PACIJENATA SA PRELOMOM KUKA

U našem istraživanju je zapaženo, na osnovu rezultata univarijantne regresione analize, da su faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka bili stariji uzrast ( $\geq 85$  god.) i niži indeks telesne mase ( $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$ ) ukoliko se posmatraju samo sociodemografske karakteristike. Strukturne i funkcionalne promene u centralnom nervnom sistemu koje su udružene sa starenjem čine ove pacijente osetljivim na razvoj delirijuma.<sup>184</sup> Pacijenti uzrasta  $\geq 85$  god. zbog smanjene funkcionalne rezerve svih organskih sistema su posebno osetljivi na hiruriju i anesteziju. U prospektivnoj kohortnoj studiji sprovedenoj na odeljenjima ortopedske hirurgije u dve norveške bolnice, zapaženo je da je kod pacijenata sa prelomom kuka koji su imali  $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$  rizik za nastanak postoperativnog delirijuma bio tri puta veći.<sup>92</sup> U istoj studiji, malnutricija i kognitivno oštećenje pre preloma kuka bili su najjače povezani sa pojavom delirijuma i to u ekvivaletnom odnosu.

Naši rezultati govore da su oštećenje vida, anemija pre operacije, akutna infekcija, demencija, prisustvo depresije na prijemu kao i teško kognitivno oštećenje udruženi sa pojavom delirijuma nakon operacije. Ovi značajni prediktori delirijuma su navođeni i u sistematskom pregledu literature koji je obuhvatio 25 publikovanih radova iz ove oblasti<sup>186</sup> Anemija je čest pratilac pacijenata sa prelomom kuka. Ovo stanje doprinosi smanjenju kiseoničke dostave tkivima i pogoršava cerebralnu oksigenaciju, što povećava rizik za nastanak delirijuma.<sup>186</sup> Međutim, u skorašnjem istraživanju *Gruber-Baldini* i sar., zaključeno je da je malo verovatno da transfuzija sama po sebi, u cilju održavanja koncentracije hemoglobina  $> 10 \text{ g/dl}$  kod osoba sa prelomom kuka, može da dovede do smanjenja rizika od pojave postoperativnog delirijuma.<sup>187</sup>

Takođe, i depresija je prisutna u velikom procentu kod starijih hirurških pacijenata. *Leung* je u svojoj studiji istakao da prisustvo depresije kod gerijatrskih hirurških pacijenata povećava verovatnoću za nastanak postoperativnog delirijuma i prolongira njegovo trajanje.<sup>188</sup>

Prema rezultatima našeg istraživanja, u okviru specifične terapije; dugotrajna upotreba sedativa, antipsihotika i veći broj lekova u ličnoj terapiji bili su povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma. U studiji *Redelmeier*-a i sar., najčešće propisivani lekovi kod starih pacijenata bili su benzodiazepini, u 15% ispitanika.<sup>189</sup> U rezultatima istog istraživanja,

dugotrajna upotreba antipsihotika i benzodiazepina takođe je bila udružena sa većim rizikom od nastanka delirijuma kod starih pacijenata, što je u saglasnosti sa rezultatima ove doktorske studije.

U pogledu laboratorijskih parametara, niža vrednost hemoglobina pre operacije, povišena sedimentacija, hipoalbuminemija, kao i veći stepen dehidracije mereno urea/kreatinin odnosom (urea/kreatinin odnos  $\geq 14$ ) bili su udruženi sa povećanim rizikom za nastanak postoperativnog delirijuma.

Kada su posmatrani hirurški faktora, naši pacijenti koji su bili lošijeg fizičkog zdravlja i koji su imali jak bol prvog postoperativnog dana bili su pod većim rizikom za pojavu postoperativnog delirijuma. Veliki broj studija navodi da metode postoperativne analgezije i jačina postoperativnog bola mogu doprineti nastanku delirijuma nakon nekardiohirurških operacija.<sup>190</sup>

Nezavisni prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka prema multivarijantnoj regresionoj analizi primenjenoj u našem istraživanju bili su: stariji uzrast ( $\geq 85$  god.), oštećenje vida, depresija na prijemu, teško kognitivno oštećenje, dehidracija (urea/kreatinin odnos  $\geq 14$ ), lošiji fizički status pacijenata (ASA 3,4), kao i prisustvo jakog akutnog postoperativnog bola. Od navedenih prediktora, teško kognitivno oštećenje i jak akutni bol prvog postoperativnog dana bili su najjače povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma. Naši rezultati su u skadu sa rezultatima mnogih studija u kojima su takođe svi faktori navedeni kao faktori rizika za nastanak delirijuma.<sup>28,114,130,166-168</sup> Nezavisni prediktori dobijeni u ovoj studiji kao što su: oštećenje vida, kognitivno oštećenje, dehidracija i loš fizički status pacijenata, korišćeni su u literaturi u populaciji, kako hirurških, tako i opštih pacijenata za kreiranje prediktivnih modela za delirijum i stratifikaciju pacijenata koji imaju mali, srednji i visoki rizik.<sup>102,114,191,192</sup> Od navedenih nezavisnih prediktora u predisponirajuće faktore na koje se ne može uticati, spadaju stariji uzrast, kognitivno oštećenje, depresija i loš fizički status na prijemu u bolnicu.<sup>28, 193-195</sup>

Pored starijeg uzrasta, postojeće kognitivno oštećenje je najviše potvrđivani nezavisni faktor rizika za nastank delirijuma u literaturi.<sup>196-199</sup> Kognitivna funkcija označava intelektualne procese koji su uključeni u svakodnevne aktivnosti kao što su procesi percepcije, fokusiranja i preusmeravanja pažnje, razmišljanje, rešavanje problema, planiranje, korišćenje i razumevanje jezika, učenje i pamćenje. Kod starih osoba, kognitivna disfunkcija je veoma česta i najčešće se ogleda u opadanju memorije, koncentracije ili u gubitku rasuđivanja.



Sa druge strane, oštećenje vida, dehidracija i jak akutni bol, predstavljaju faktore koje je moguće delimično, ili u potpunosti korigovati<sup>28, 200,201</sup>

*Inouey* u svojim istraživanjima ističe značajnost tzv. stimulišućih, odnosno „triger faktora” tj. faktora koji zajedno sa predisponirajućim faktorima doprinose pojavi delirijuma.<sup>28,29,30</sup> U njih spadaju prijem u bolnicu, negativni stimulusi okruženja, operacija, dehidracija, elektrolitni disbalans, bol i dr.<sup>28</sup> Imajući u vidu da su ovi faktori korektibilni, predlažu se interverte strategije u cilju prevencije delirijuma.<sup>28,131,202</sup>

Interventni programi uključuju adekvatnu, kako preoperativnu tako i postoperativnu negu pacijenta obezbeđivanjem prijatnog okruženja, izbegavanjem nutritivnog i elektrolitnog disbalansa, hipoksije, blagovremenim preopznavanjem i lečenjem komplikacija tokom hospitalizacije, kao i lečenje bola. Ovakvi programi se sprovode timskim radom medicinskih sestara, ortopeda, anesteziologa, specijaliste gerontologije i specijaliste fizikalne medicine i rehabilitacije.

### 5.3. PREDIKTORI ZA JAK AKUTNI POSTOPERATIVNI BOL

Od ukupnog broja pacijenata u našem istraživanju, 46 (19,7%) je imalo jak bol prvog postoperativnog dana. Prema podacima iz literature <sup>203,204</sup> bol koji prati operaciju preloma kuka je srednjeg do jakog intenziteta u 20% do 70% pacijenata, što ukazuje da je kod određenog broja operisanih bol nedovoljno ili neadekvatno lečen. Nedovoljno kupiran bol, može pogoršati ishod kod pacijenata sa prelomom kuka, zatim ograničiti ranu rehabilitaciju, produžiti hospitalizaciju, aktivirati simpatički sistem i pojačati oslobađanje hormona stresa. Sve ovo zajedno doprinosi i većoj učestalosti delirijuma u postoperativnom periodu. U ovom istraživanju pored teškog kognitivnog oštećenja, jak akutni postoperativni bol bio je najjače povezan sa nastankom delirijuma nakon operacije preloma kuka. Pacijenti koji su imali jak postoperativni bol imali su 5 puta veći rizik za razvoj delirijuma u odnosu na ostale pacijente.

Kako bi se sprečile komplikacije vezane za postoperativni bol, od značaja je odrediti prediktore za nastanak jakog akutnog bola. U ovoj analizi identifikovani su sledeći faktori rizika: nizak nivo obrazovanja, viši nivo kognitivne funkcije, depresija i preoperativni delirijum. Među ovim faktorima rizika, nezavisni prediktori za nastanak jakog postoperativnog bola bili su niži nivo obrazovanja i depresija.

Mnogi psihosocijalni faktori <sup>205,206</sup> imaju uticaj na doživljaj bola naročito kod starih, slabo edukovanih osoba. Pacijenti kojima predstoji hitna operacija, kao što je operacija prelom kuka, često su zabrinuti i nedovoljno psihološki pripremljeni, ili neinformisani o perioperativnom toku lečenja što može rezultovati u pojačanom intenzitetu bola, usredsređivanju na osećaj bola ili preuveličavanju intenziteta bola. <sup>205</sup> Stoga se predlažu edukativni programi za informisanje pacijanata u ranom preoperativnom periodu o njihovom postoperativnom toku lečenja.<sup>207</sup>

Rezultati ove studije su pokazali da bolja kognitivna funkcija doprinosi većem intenzitetu bola u postoperativnom periodu. Mnoge komponente koje su uključene u osećaj bola kao što su senzorno-diskriminativne, motivaciono-afektivne i autonomno-neuroendokrine su takođe pogođene kod kognitivno oštećenih osoba. <sup>208</sup> Međutim, pokazano je da pacijenti sa kognitivnim oštećenjem prijavljuju manji intenzitet bola u miru, stoga su potrebna dodatna multidimenzionalna ispitivanja bola kod ovih osoba.<sup>209</sup>

Metod lečenja bola kao i intenzitet bola nezavisno su povezani sa postoperativnim delirijumom kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnim nekardiohirurškim

operacijama.<sup>210</sup> Prema rezultatima ovog istraživanja, preoperativni delirijum je bio udružen sa jakim postoperativnim bolom nakon operacije preloma kuka. Poznato je da je neadekvatno tretiran preoperativni bol zbog mogućeg postojanja preoperativnog delirijuma značajan prediktor jakog postoperativnog bola.<sup>211</sup> Stoga, multifaktorski interventni programi za prevenciju delirijuma naglašavaju potrebu za poboljšanjem perioperativnog tretmana bola kod pacijenata sa prelomom kuka.<sup>212</sup>

Takođe je u ovom istraživanju pokazano da je depresija nezavisni prediktor za jak postoperativni bol. U studiji *de Cosmo*-a i sar.<sup>213</sup> stariji pacijenti sa depresijom su imali veći skor na vizuelno analagnoj skali za merenje intenziteta bola, kao i veći broj zahteva za tramadolom pri samo-korišćenju pumpe za analgeziju. Ovakvi rezultati ukazuju da bol nije samo posledica povrede već je pod uticajem i psiholoških faktora takođe.

## **5.4. UDRUŽENI SINDROM DELIRIJUMA I DEPRESIJE**

### **5.4.1. Incidencija i faktori rizika**

U literaturi je opisana zastupljenost udruženog sindroma delirijuma i depresije kod starih hospitalizovanih pacijenata i njegov uticaj na rehabilitacione ishode.<sup>6,126</sup>

U našoj studiji od ukupnog broja pacijenata, 35,7% nije imalo ni delirijum ni depresiju tokom hospitalizacije, 31,8 % je imalo samo delirijum, 10,8 % pacijenata je imalo samo depresiju, a 21,7 % je imalo udruženi sindrom delirijuma i depresije. Drugim rečima, jedan od pet pacijenata je imao udruženi sindrom delirijuma i depresije. Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama kod pacijenata sa prelomom kuka.<sup>129,194</sup> Međutim, incidencija udruženog sindroma je veća kod pacijenata sa prelomom kuka u poređenju sa ostalim hospitalizovanim pacijentima, što ukazuje na činjenicu da su pacijenti sa prelomom kuka pod povećanim rizikom za razvoj ovog psihijatrijskog sindroma. Tako, u navedenom istraživanju *Givens-a* i sar.,<sup>126</sup> od ukupnog broja hospitalizovanih starih pacijenata zbog internističkih problema, 60,1% pacijenata nije imalo ni jedan psihijatrijski poremećaj, 8,5 % je imalo samo delirijum tokom hospitalizacije, 26,3% je imalo samo depresiju na prijemu, a samo 5,0% je imalo i depresiju i delirijum.

Multivarijantnom regresionom analizom u našem radu je pokazano da su nezavisni prediktori udruženog sindroma delirijuma i depresije: istorija depresije u anamnezi, oštećenje vida i kognitivno oštećenje.

Prepoznavanje faktora rizika za nastanak udruženih psihijatrijskih poremećaja kod pacijenata sa prelomom kuka može pomoći u implementaciji specifičnih preventivnih strategija kako bi se smanjila incidencija ovih poremećaja koji su povezani sa lošim ishodima lečenja.<sup>126,127,214</sup>

### **5.4.2. Uticaj udruženog sindroma delirijuma i depresije na ishode**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su značajan nezavisni i dozno-zavisni efekat delirijuma, depresije i udruženog sindroma na ishode, kao što su mortalitet tokom hospitalizacije, broj reintervencija, dužinu hospitalizacije i perioperativne komplikacije.

Pacijenti bez psihijatrijskih poremećaja su imali manju stopu mortaliteta i manji broj reintervencija u poređenju sa pacijentima koji su imali oba poremećaja. Nakon eliminisanja uticaja potencijalnih konfaunding – pridruženih faktora pokazano je da se perioperativne komplikacije javljaju sa manjom verovatnoćom kod pacijenata bez psihijatrijskih poremećaja u odnosu na pacijente sa oba poremećaja. Verovatnoća javljanja ozbiljnih komplikacija, kao i dužina hospitalizacije se povećavaju u prisustvu udruženog sindroma i to sledećim redosledom: najmanje su kod pacijenata bez poremećaja, više kod pacijenata sa depresijom, zatim kod pacijenata sa delirijumom, a najviše kod pacijenata koji imaju udruženi sindrom delirijuma i depresije. *Holmes* i *House* su u prospektivnoj studiji pokazali da pacijenti sa prelomom kuka koji imaju udruženo demenciju, delirijum i depresiju duže ostaju u bolnici i imaju smanjeno preživljavanje nakon šest meseci. <sup>164</sup>

## 5.5. UTICAJ DELIRIJUMA NA ISHODE

### 5.5.1. Propenziti skor za delirijum – prediktivni model

Prediktivni modeli za klasifikaciju pacijenata sa malim, srednjim i velikim rizikom za nastanak delirijuma su korišćeni u literaturi kako bi se obuhvatila široka lepeza predisponirajućih faktora rizika i trigger faktora koji se javljaju tokom hospitalizacije. U studiji *Inouey i sar.*,<sup>215</sup> karakteristike pacijenata koje su bile prisutne na prijemu u bolnicu su analizirane i praćena je incidencija delirijuma tokom hospitalizacije. Četiri nezavisna prediktora su bila identifikovana: kognitivno oštećenje, oštećenje vida i sluha, teška bolest i dehidracija. Prema broju prisutnih prediktora pacijenti su se klasifikovali na pacijente sa malim, srednjim i velikim rizikom za pojavu delirijuma. U grupi sa velikim rizikom, 83% pacijenata je dobilo delirijum.

U našoj studiji matematičkim modelom korišćenjem serije logističkih regresionih analiza, dobijen je propenziti skor u koji su ušla tri nezavisna prediktora za nastanak delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka: lošija kognitivna funkcija, oštećenje vida i veći perioperativni rizik, tj. prisustvo teških oboljenja. Sva tri prediktora su potvrđena i u gore pomenutoj studiji *Inouey i sar.*<sup>215</sup> Jedina razlika između naših rezultata i rezultata pomenute studije je što u našem radu, dehidracija nije ušla u prediktivni model u propenziti skor analizi, za razliku od prethodne studije.

U još jednom istraživanju<sup>216</sup> koje je obuhvatilo istu hiruršku populaciju tj. pacijente sa prelomom kuka, pokazano je da veći rizik od pojave postoperativnog delirijuma postoji kod pacijenata sa lošijom kognitivnom funkcijom, oštećenjem vida i teškim oboljenjima, što je u skladu sa rezultatima naše studije. Takođe, dehidracija nije predviđala nastanak delirijuma kod ove populacije pacijenata, što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Ovakvi nalazi se mogu objasniti većom zastupljenošću dehidracije kod svih starih pacijenata sa prelomom kuka.

Rezultati sadašnje studije kod pacijenata sa prelomom kuka pomoću propenziti skora su pokazali da razlike u osnovnim karakteristikama pacijenata sa i bez delirijuma, mogu ukazati na bazičnu vulnerabilnost pacijenata sa većim rizikom za nastanak delirijuma. Ovakvi

nalazi podržavaju koncept da je veći rizik za pojavu delirijuma kod vulnerabilnih pacijenata kod kojih je prisutno više bazičnih predisponirajućih faktora.

Velika prednost ovakvih prediktivnih modela za stratifikaciju pacijenata sa malim, srednjim i velikim rizikom za nastanak postoperativnog delirijuma je u jednostavnosti njegove primene u kliničkoj praksi. Stratifikaciju pacijenata mogu efikasno vršiti medicinske sestre korišćenjem kratkih upitnika bez velikog angažovanja i remećenja pacijenata.

Takođe, od velike koristi bi bilo, pored osnovnih karakteristika pacijenata, uvođenje drugih faktora u prediktivne modele, kao što su: tip anestezije, tip operacije i postoperativni faktori (anemija, hipoksija, upotreba sedativa ili opioida).

### **5.5.2. Delirijum i ishodi**

Efekat delirijuma na posmatrane ishode je bio analiziran u dva modela. U prvom modelu nakon eliminisanja uticaj godina starosti na posmatrane ishode, pokazano je da je delirijum bio udružen sa većim rizikom za nastanak komplikacija i smrtnog ishoda i reintervencija zajedno, zatim sa dužim boravkom u bolnici i težim komplikacijama. U drugom modelu nakon isključivanja uticaja potencijalnih pridruženih – konfauding faktora pokazana je udruženost delirijuma sa nastankom smrtnog ishoda i reintervencija zajedno i dužom hospitalizacijom. Mnoge studije su potvrdile da delirijuma dovodi do povećanja dužine hospitalizacije, povećanja mortaliteta i utiče na rehabilitacione ishode kod pacijenata nakon operacije preloma kuka.<sup>121, 127,128,129,217</sup>

U studiji *Holmes* i *House-a*<sup>217</sup> o zastupljenosti psihijatrijskih bolesti kod pacijenta sa prelomom kuka i njihovom uticaju na ishode, pokazano je da je delirijum, pored demencije i depresije, nezavisni prediktor produženog boravka u bolnici. Takođe, u istoj studiji je pokazano da prisustvo delirijuma nezavisno doprinosi povećanom riziku za nastanak smrtnog ishoda 6 meseci nakon operacije preloma kuka.

### 5.5.3. Preventivne strategije

Mada patogeneza delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka nije u potpunosti razjašnjena, preventivne mere su najznačajnije za smanjene incidencije delirijuma i neželjenih ishoda.<sup>102,148,149</sup> Multifaktorskim i interdisciplinarnim interventnim programom koji bi uključio analizu i lečenje uzročnih faktora mogao bi se prevenirati delirijum. Adekvatna oksigenacija, održavanje fluidnog i elektrolitnog balansa, adekvatan tretman bola, redukcija psihoaktivnih lekova, nutritivna terapija, rana mobilizacija i stimulacija okruženja su ciljne komponente na koje treba delovati.<sup>102</sup> Zatim prevencija, detekcija i lečenje perioperativnih komplikacija povezanih sa pojavom delirijuma, kao što su urinarna infekcija, dekubitalni ulkusi, dijareja, anemija, duboka venska tromboza i dr. može rezultovati u smanjenju incidencije delirijuma, dužine hospitalizacije, mortaliteta i na taj način poboljšati ishod lečenja pacijenata sa prelomom kuka.



## 6. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Pacijenti sa prelomom kuka pripadaju starijoj populaciji (prosečno 78,0 godina), sa značajnim udelom izrazito starih pacijenata (20,2% su stariji od 84 godine); 74,4% bile su osobe ženskog pola. Prelom vrata butne kosti imalo je 65,7% pacijenata, 30,3% prelom intertrohanterne regije, a 4,0% pacijenata prelom subtrohanterne regije.
2. Najveći procenat pacijenata (67,1%) lečen je hemiartoplastikom. Prosečno vreme čekanja na operaciju iznosilo je 7,4 dana. Više od polovine pacijenata (56,3%) operisano je u opštoj anesteziji, a 43,7% u regionalnoj. Prosečna dužina trajanja svih operacija iznosila je 92,7 minuta.
3. Povišen perioperativni rizik, izražen ASA skorom 3 i 4, imao je 81,2% pacijenata. Operisani pacijenti su imali sledeće komorbiditete: arterijsku hipertenziju (77,6%), kardiomiopatiju (32,5%), anginu pectoris (23,5%), šećernu bolest (17,3%), anemiju (32,1%), predhodno preležan moždani udar (14,2%) i oštećenje vida (19,1%). Prosečan broj lekova u ličnoj terapiji bolesnika pre operacije bio je 3,1.
4. Kognitivna funkcija je oštećena kod velikog broja pacijenata sa prelomom kuka (kod 70,8%). Delirijum pre operacije imalo je 9,7% pacijenata.
5. Kod 121 (43,7%) pacijenta, delirijum je nastao u postoperativnom toku, sa najvišom incidencijom drugog postoperativnog dana.
6. Nezavisni faktori rizika za nastanak delirijuma posle operacije preloma kuka, vezani za pacijente, bili su: stariji uzrast ( $\geq 85$  god.), oštećenje vida, depresija na prijemu, teško kognitivno oštećenje i lošiji fizički status pacijenata (ASA 3,4).
7. Nezavisni faktori rizika za nastanak delirijuma posle operacije preloma kuka, povezani sa hospitalizacijom i hirurškom intervencijom, bili su: dehidracija i prisustvo jakog akutnog bola prvog postoperativnog dana.

8. Tip anesteziološke procedure nema uticaja na pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka  
.
9. Faktori rizika za nastanak jakog bola prvog postoperativnog dana su: srednje obrazovanje, viši nivo kognitivne funkcije, depresija i preoperativni delirijum, a nezavisni faktori rizika bili su srednje obrazovanje i depresija na prijemu u bolnicu.
10. Udruženi sindrom depresije i delirijuma je zastupljen u velikom procentu (21,7%) kod starih pacijenata sa prelomom kuka u odnosu na ostale hospitalizovane pacijente.
11. Postoji značajan nezavisni i dozno-zavisni efekat delirijuma, depresije i udruženog sindroma na ishode, kao što su mortalitet tokom hospitalizacije, broj reintervencija, dužina hospitalizacije i broj i težina perioperativnih komplikacija.
12. Pacijenti kod kojih je nastao postoperativni delirijum su bili duže hospitalizovani, imali su veći broj reintervencija, veći broj i teže perioperativne komplikacije, i višu stopu mortaliteta.

## 7. LITERATURA

1. **Norton R, Campbell AJ, Lee-Joe T, Robinson E, Butler M.** Circumstances of falls resulting in hip fractures among older people. *J Am Geriatr Soc* 1997;45-9:1108-12.
2. **Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA;** IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22(5):1277-88.
3. **Todd C SD.** What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? *Health Evidence Network report*. Vol. 2011: Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004.
4. **Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF.** Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319-26:1701-7.
5. **O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S.** Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993;137-3:342-54.
6. **Givens JL Santf TB, Marcantonio ER.** Functional Recovery After Hip Fracture: The Combined Effects of Depressive Symptoms, Cognitive Impairment, and Delirium. *Journal American Geriatrics Society* 2008;56:1075-79.
7. **Holmes JD, House AO.** Psychiatric illness in hip fracture. *Age Ageing* 2000; 29: 537-46.
8. **Bhat R, Rockwood K.** Delirium as a disorder of consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78, 1167-70.
9. **Robertson BD, Robertson, TJ.** Postoperative Delirium After Hip Fracture. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88(9):2060-68.
10. **Marcantonio ER, Racker JM, Michaels M, Resnick NM.** Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:618-23.
11. **Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, et al.** The association of intraoperative factors with development of post op delirium. *Am J Med* 1998; 105:380-4.
12. **Jones R.** Assessment and management of confused old people in general

- hospitals. In: Aging and drug therapy. Plenum press, New York, 1984; 83-94.
13. **Lipowski ZJ.** Delirium: Acute confusional states. Oxford: Oxford University Press 1990.
  14. **Lipowski Z.J.** Delirium (Acute Confusional States). Principles and Practice of Geriatric Psychiatry, John Wiley & Sons Ltd, London 1994; 257-60.
  15. **Lipowski ZJ.** Update on delirium. *Psychiatric Clin North Am* 1992; 15:335-46.
  16. **Lipowski ZJ.** Delirium: How its concept has developed. *Int Psychogeriatr* 1991; 3:115-20.
  17. **Gustafson Y, Lundström M, Bucht G, Edlund A.** Delirium in old age can be prevented and treated. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122:810-14.
  18. **Roberts, B.** Screening for delirium in an adult intensive care unit. *Intensive Critical Care Nursing* 2004; 20, 206-13.
  19. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
  20. **Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J, et al.** Motor symptoms in 100 patients with delirium versus control subjects: comparison of subtyping methods. *Psychosomatic*, 2008; 49, 300-8.
  21. **Cole MG.** Delirium in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 12, 7-21.
  22. **Stagno D, Gibson C, Breitbart,W.** The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliative & Supportive Care* 2004; 2, 171-9.
  23. **Farrell TW, Dosa D.** The assessment and management of hypoactive delirium. *Medicine and Health Rhode Island* 2007; 90, 393-5
  24. **Pandharipande P, Jackson J, Ely EW.** Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11, 360-8.
  25. **Farrell KR, Ganzini L.** Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 155:2459-64.
  26. **Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J.** The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999; 28:551-556.
  27. **Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, et al.** Delirium on hospital admission in aged hip fracture patients: prediction of mortality and 2-year functional outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:M527-34.
  28. **Inouye SK.** Delirium in older persons. *New England Journal of Medicine* 2006;

354,1157-65.

29. **Inouye SK, Charpentier PA.** Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275, 852-7.
30. **Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D Holford TR, et al.** A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *New England Journal of Medicine* 1999; 340, 669-77.
31. **Gleason OC.** Delirium. *Am Fam Physician* 2003; 67:1027-34.
32. **Rolfson D.** The causes of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press, 2002:101-22.
33. **Ancelin ML, De Roquefeul G, Ritchie K.** Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48:459-72.
34. **McGoldrick K E.** The Graying of America: Anesthetic Implications for Geriatric Outpatients. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. Lippincott, Williams &Wilkins. 2005; 33:165-74.
35. **Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, et al.** Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol* 2003; 22: 579–86
36. **Melton Lj.** Hip fractures: a world-wide problem today and tomorrow. *Bone* 1993;14(suppl.1): S1-8.
37. **Senohradski K, Markovic-Denic L, Lesic A, Bumbasirevic V, Bumbasirevic M.** Trends in the incidence of hip fractures. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1759-1763.
38. **Lesić A, Bumbasirević M, Jarebinski M, Pekmezovic T.** Incidence of hip fractures in the population of Belgrade during the period 1990-2000. Projections for 2020. *Acta Chir Jugosl* 2005;52(2):95-9.
39. **Jarebinski M, Pekmezović T, Bumbasirević M, Spasovski D, Atkinson HD.** Epidemiology of hip fractures in Belgrade, Serbia Montenegro, 1990-2000. *Orthop Trauma Surg* 2007;127(3):179-83.
40. **Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M, Celi FS, Acca M, Camporeale A, Pioli G, Pedrazzoni M.** Incidence of hip fracture: an Italian survey. *Osteoporos Int* 1993;3(Suppl)1:8-9.
41. **Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK.** International variations in hip fracture probabilities: implications of risk

- assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237–44.
42. **Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA;** IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22(5):1277-88.
  43. **Szulc P, Duboeuf F, Schott AM, Dargent-Molina P, Meunier PJ, Delmas PD.** Structural determinants of hip fracture in elderly women: re-analysis of the data from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2006;17-2:231-6.
  44. **Bucholz R.W. HJD, Court-Brown C.M.** *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006.
  45. **March LM, Chamberlain AC, Cameron ID, Cumming RG, Brnabic AJ, Finnegan TP, Kurrle SE, Schwarz JM, Nade SM, Taylor TK.** How best to fix a broken hip. Fractured Neck of Femur Health Outcomes Project Team. *Med J Aust* 1999;170-10:489-94.
  46. **Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltsev N.** Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16-6:581-9.
  47. **Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ, 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N.** The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18-8:1033-46.
  48. **Rogers FB, Shackford SR, Keller MS.** Early fixation reduces morbidity and mortality in elderly patients with hip fractures from low-impact falls. *J Trauma* 1995;39-2:261-5.
  49. **Davison JN, Calder SJ, Anderson GH, Ward G, Jagger C, Harper WM, Gregg PJ.** Treatment for displaced intracapsular fracture of the proximal femur. A prospective, randomised trial in patients aged 65 to 79 years. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83-2:206-12.
  50. **Rogmark C, Johnell O.** Primary arthroplasty is better than internal fixation of displaced femoral neck fractures: a meta-analysis of 14 randomized studies with

- 2,289 patients. *Acta Orthop* 2006;77-3:359-67.
51. **Baker RP, Squires B, Gargan MF, Bannister GC.** Total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in mobile, independent patients with a displaced intracapsular fracture of the femoral neck. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88-12:2583-9.
  52. **Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B, Wennberg JE.** Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76-1:15-25.
  53. **Audige L, Hanson B, Swiontkowski MF.** Implant-related complications in the treatment of unstable intertrochanteric fractures: meta-analysis of dynamic screw-plate versus dynamic screw-intramedullary nail devices. *Int Orthop* 2003;27-4:197-203.
  54. **Parker MJ, Handoll HH.** Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005-4:CD000093.
  55. **Siddiqi N, House AO, Holmes JD.** Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and Ageing* 2006;35:350-64.
  56. **Packard RC.** Delirium. *Neurologist* 2001; 7:327-40.
  57. **Lindesay J, Rockwood K, Rolfson D.** The epidemiology of delirium. In : Lindesay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford: Oxford University Press 2002:27-50.
  58. **Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, et al.** Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 1999; 15:771-6.
  59. **Eriksson M, Samuelsson E, Gustafson Y, Åberg T, Engström KG.** Delirium after coronary bypass surgery evaluated by the organic brain syndrome protocol. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36:250-5.
  60. **Bowman AM.** Sleep satisfaction, perceived pain and acute confusion in elderly clients undergoing orthopaedic procedures. *J Adv Nurs* 1997; 26:550-64.
  61. **Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH.** The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998; 105:380-4.
  62. **Sörensen Duppils G, Wikblad K.** Acute confusional states in patients

- undergoing hip surgery. a prospective observation study. *Gerontology* 2000; 46:36-43.
63. **Andersson EM, Gustafson L, Hallberg IR.** Acute confusional state in elderly orthopaedic patients: factors of importance for detection in nursing care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:7-17.
  64. **Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z.** Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23:84-89.
  65. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383(9920):911-22.
  66. **Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y.** Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract* 2004; 53:41-52.
  67. **Romano J, Engel GL.** Delirium I: electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatry* 1944;51:356-77.
  68. **Trzepacz P, van der Mast R.** The neuropathophysiology of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press, 2002:51-90.
  69. **Burns A, Gallagley A, Byrne J.** Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:362-7.
  70. **Roche V.** Etiology and management of delirium. *Am J Med Sci* 2003;325:20-30.
  71. **Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M.** Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:1099-105.
  72. **Samuels SC, Neugroschl JA.** Delirium. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p 1054-68.
  73. **Trzepacz PT.** Delirium. *Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. Psychiatr Clin North Am.* 1996;19:429-48.
  74. **Desborough JP.** The stress response to trauma and surgery. *BJA* 2000;85:109-117.
  75. **Broadhurst C, Wilson K.** Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 2001; 179:288-9.
  76. **Robertsson B, Blennow K, Brane G, et al.** Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:39-47.



77. **Sikich N, Lerman J.** Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138–45.
78. **Moore JK, Moore EW, Elliott RA, et al.** Propofol and halothane versus sevoflurane in paediatric day-case surgery: induction and recovery characteristics. *Br J Anaesth* 2003;90:461–6.
79. **Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR.** A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003;96:1625–30.
80. **Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, et al.** Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996;83:917–20.
81. **Holzki J, Kretz FJ** (editorial). Changing aspects of sevoflurane in paediatric anesthesia: 1975–99. *Paediatr Anaesth* 1999;9:283–6.
82. **Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al.** The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998;86:781–5.
83. **Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, et al.** The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2002;94:1178–81.
84. **Martini DR.** Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:395–8.
85. **Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, et al.** Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004;99:1648–54.
86. **Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE.** Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2002;12:442–7.
87. **Edlund A, Lundstrom M, Brannstrom B et al.** Delirium before and after operation for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1335–40.
88. **Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R et al.** The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: A meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007;19:197–214.
89. **Dasgupta M, Dumbrell AC.** Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1578–89.
90. **McDowell I, Kristjansson E:** Mental status testing, In: McDowell I, Newell C.

- (Eds). *Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires*, 2nd edition. New York, Oxford University Press, 1996, pp 287-334.
91. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (1994). (Fourth edition (DSM IV)) Washington DC. American Psychiatric Association.
  92. **Juliebo V, Bjoro K, Krogseth M, et al.** Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1354–61.
  93. **Grimes JP, Gregory PM, Noveck H et al.** The effects of time-to-surgery on mortality and morbidity in patients following hip fracture. *Am J Med* 2002;112:702–9.
  94. **Verbeek DO, Ponsen KJ, Goslings JC et al.** Effect of surgical delay on outcome in hip fracture patients: A retrospective multivariate analysis of 192 patients. *Int Orthop* 2008;32:13–8.
  95. **Olsson T.** Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:345-9.
  96. **Morrison RS, Magaziner MG, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Strauss E, Siu AL.** Relationship between pain and opioids analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 1:76-81.
  97. **Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ.** Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 195-200.
  98. **Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H.** The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:492-499.
  99. **Bryson GL, Wyand A.** Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006;53:669-77.
  100. **Mukand JA, Cai C, Zielinski A, Danish M, Berman J.** The effects of dehydration on rehabilitation outcomes of elderly orthopedic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 1:58-61.
  101. **Lewis JR, Hassan SKZ, Wenn RT, Moran CG.** Mortality and serum urea and electrolytes on admission for hip fracture patients. *Injury* 2006; 37:698-704.

102. **Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME.** A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993; 119:474-81.
103. **Inouye SK, Charpentier PA.** Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275:852-7.
104. **Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE.** Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg* 2002; 4:1628-32.
105. **Mentes J, Culp K, Maas M, Rantz M.** Acute confusion indicators: risk factors and prevalence using MDS data. *Res Nurs Health* 1999; 2:95-105.
106. **Bisgaard T, Kehlet H.** Early oral feeding after elective abdominal surgery—what are the issues? *Nutrition* 2002;18:944–8.
107. **Wilmore DW.** Metabolic response to severe surgical illness: Overview. *World J Surg* 2000;24:705–11.
108. **Ritz BW, Gardner EM.** Malnutrition and energy restriction differentially affect viral immunity. *J Nutr* 2006;136:1141–4.
109. **Halm EA, Wang JJ, Boockvar K et al.** Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion* 2003; 43: 1358-65.
110. **Marcantonio ER, Goldman L, Orav E, et al.** The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998; 105:308-4.
111. **Rolfson D.** The causes of delirium. In: Rockwood K, Lindsay J, Macdonald A. (Eds). *Delirium in old age*, 1st edition. Oxford, Oxford University Press, 2002, pp 101-122.
112. **Burns A, Gallagley A, Byrne J.** Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:362-7.
113. **Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K.** Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology* 2006; 52(6): 382-5.
114. **Kalisvaart K J, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P.** Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor

- model. *Journal of the American Geriatric Society* 2006; 54(5): 817-22.
115. **Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A.** Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96(6):747-53.
  116. **Heikkinen T, Willig R, Hänninen A, et al.** Hip fractures in Finland – a comparison of patients characteristics and outcomes in six hospitals. *Scand J Surg* 2004; 93:234-40.
  117. **Goldacre MJ, Roberts SE, Yeats D.** Mortality after admission to hospital with fractured neck of femur: a database study. *BMJ* 2002; 325:868-9.
  118. **Foss NB, Kehlet H.** Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials. *Br J Anaesth* 2005; 94:24-9.
  119. **Lyons AR.** Clinical outcome and treatment of hip fractures. *Am J Med* 1997;103:51-64.
  120. **Richmond J, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ.** Mortality risk after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2003;17-8 Suppl:S2-5.
  121. **Rosell PAE, Parker MJ.** Functional outcome after hip fracture. A 1-year prospective outcome study of 275 patients. *Injury* 2003; 34:529-32.
  122. **Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD.** Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma* 1997; 11:162-5.
  123. **Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, Morrison RS, McLaughlin MA, Orosz GM, Siu, AL.** Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture. *JAMA* 2001; 285:2736-42.
  124. **Williams A, Jester R.** Delayed surgical fixation of fractured hips in older people: impact on mortality. *J Adv Nurs* 2005; 52:63-9.
  125. **Dubljanin-Raspopovic E, Markovic-Denic Lj, Marinkovic J, et al.** Does early functional outcome predict 1-year mortality in elderly patients with hip fracture? *Clinical orthopedics and related research* 2013; 471:2703–10.
  126. **Givens JL, Jones RS, Inouye SK.** The overlap syndrome of depression and delirium in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1347–53.
  127. **Piscitelli P, Metozzi A, Benvenuti E, et al.** Connections between the outcomes of osteoporotic hip fractures and depression, delirium or dementia in elderly patients: rational and preliminary data from the CODE study. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2012; 9:40–4.

128. **Kat MG, Jonghe JF, Vreeswijk R, et al.** Mortality associated with delirium after hip-surgery: a 2-year follow-up study. *Age and Ageing* 2011; 40: 312–8
129. **Givens JL, Sanft TB, Marcantonio ER.** Functional recovery after hip fracture: the combined effects of depressive symptoms, cognitive impairment, and delirium. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1075–9.
130. **Lundstrom M.** Delirium in old patients with femoral neck fracture. Risk Faktors, Outcomes, Prevention and Treatment. Dissertation from the Department of Community Medicine and Rehabilitation Geriatric Medicine, Umea Uneversity 2004; ISBN 91-7305-704-5.
131. **Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM.** Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:516-522.
132. **Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW.** The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004; 14:87-98.
133. **Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, et al.** Delirium on hospital admission in aged hip fracture patients: prediction of mortality and 2-year functional outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:M527-34.
134. **Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD et al.** Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998;13:234–42.
135. **Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al.** A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340:669-76.
136. **Mo Y, Zimmermann AE.** Role of Dexmedetomidine for the Prevention and Treatment of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Ann Pharmacother* 2013
137. **Shukry M, Cain JG.** Dexmedetomidine Prevents and Treats Agitation, Delirium, and Withdrawal. *International Trauma Care* 2007, 17:24-6.
138. **Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al.** Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13–21.
139. **Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M.** The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98(2):428-36.
140. **Romero C, Buggedo G, Bruhn A, et al.** Preliminary experience with

- dexmedetomidine treatment of confusional state and hyperadrenergic states at an intensive care unit *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49:403-6.
141. **Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM.** Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc* 2002 50:850-7.
  142. **Pfeiffer EJ.** A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433-41
  143. **Debruyne H, Van Buggenhout M, Le Bastard N, Aries M, Audenaert K, De Deyn PP, Engelborghs S.** Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(6):556-62.
  144. **Yesavage JA.** *Geriatric Depression Scale.*  
[<http://www.stanford.edu/~yesavage/GDS.html>]. 10/19/2009.
  145. **Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI.** The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(5):823-30.
  146. **Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr.** ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49(4):239-43.
  147. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
  148. **Burvill PW, Mowry B, Hall WD.** Quantification of physical illness in psychiatric research in the elderly. *Int J Geriatr* 1990; 5: 161-70.
  149. **Aubrun F, Valade N, Coriat P, Riou B.** Predictive factors of severe postoperative pain in postanesthesia care unit. *Pain Medicine* 2008;106:5:1535–41.
  150. **Harold K. Fong, Laura P. Sands, Jaqueline M. Leung.** The Role of Postoperative Analgesia in Delirium and Cognitive Decline in Elderly Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg* 2006;102:1255-66.
  151. Faces Pain, International Association of study of Pain, <http://painsourcebook.ca>.
  152. **Rosenbaum PR, Rubin DB.** The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41–55.
  153. **Gehlbach S, Avrunin J, Puleo E.** Trends in hospital care for hip fractures. *Osteoporosis International* 2007;18-5:585-91.

154. **Bergstrom U, Jonsson H, Gustafson Y, et al.** The hip fracture incidence curve is shifting to the right. *Acta Orthop* 2009;80:20-4.
155. **Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P.** Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004;15-2:87-94.
156. **Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, Onder G:** Anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc* 2007, 8:322-7.
157. **Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM:** Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002, 102:237-44.
158. **Parker MJ, Handoll HHG, Griffiths R.** Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000521.pub2.
159. **Gilbert TB, Hawkes WG, Hebel R, et al.** Spinal anesthesia versus general anesthesia for hip fracture repair: a longitudinal observation of 741 elderly patients during 2-year follow-up. *Am J Orthop* 2000; 29:25-35.
160. **Smektala R, Endres HG, Dasch B, Maier C, Trampisch HJ, Bonnaire F, Pientka L.** The effect of time-to-surgery on outcome in elderly patients with proximal femoral fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:171.
161. **Khasraghi FA, Lee EJ, Christmas C, Wenz JF.** The economic impact of medical complications in geriatric patients with hip fracture. *Orthopedics* 2003;26-1:49-53.
162. **Iolascon G, Cervone M, Gimigliano R et al.** Neuropsychiatric disorders in hip fracture. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2011; 8:49–53.
163. **Claudhry H, Devereaux PJ, Bhandari M.** Cognitive dysfunction in hip fracture patients. *Orthop Clin North Am* 2013; 44: 153-62.
164. **Holmes JD, House AO.** Psychiatric illness in hip fracture. *Age and Ageing* 2000; 29: 537-48.
165. **Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R and Raven P.** The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 197–214.
166. **Juliebø V, Bjørø K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB.** Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip

- fracture. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1354-61.
167. **Lee HB, Mears SC, Rosenberg PB, Leoutsakos JMS, Gottschalk A, Sieber FE.** Predisposing factors for post-operative delirium after hip fracture repair among patients with and without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2306–13.
  168. **Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB, Siu AL.** The cause of delirium in patients with hip fracture. *Arch Intern Med* 2000; 160:1856-60.
  169. **Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Morrison RS, et al.** Cognitive impairment in hip fracture patients: timing of detection and longitudinal follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1227-1236
  170. **Lin RY, Heacock LC, Bhargava GA, Fogel JF.** Clinical associations of delirium in hospitalized adult patients and the role of on admission presentation. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25:1022–1029.
  171. **Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW.** Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26: 277-87.
  172. **Moschetta AL, Silveira CV, Dalacorte RR, Schneider RH, Gomes da Silva Filho I.** Time of delirium onset and prognosis amongst Southern Brazilian hospitalized elderly patients. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(4):303–7.
  173. **McCuster J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile É.** The Course of Delirium in Older Medical Inpatients: A Prospective Study. *J Gen Intern Med.* 2003;18:696–704.
  174. **Leung JM, Sands LP, Mullen EA, et al.** Are preoperative depressive symptoms associated with postoperative delirium in geriatric surgical patients? *J Gerontol* 2005; 12:1563–1568.
  175. **Claudhry H, Devereaux PJ, Bhandari M.** Cognitive dysfunction in hip fracture patients. *Orthop Clin North Am* 2013; 44: 153-62.
  176. **Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P.** Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997;167-8:412-5.
  177. **Merchant RA, Lui KL, Ismail NH, Wong HP, Sitoh YY.** The relationship between postoperative complications and outcomes after hip fracture surgery. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34-2:163-8.
  178. **Kamel HK.** The frequency and factors linked to a urinary tract infection coding in patients undergoing hip fracture surgery. *J Am Med Dir Assoc* 2005;6-5:316-20.



179. **Soderqvist A, Ponzer S, Tidermark J.** Cognitive function and pressure ulcers in hip fracture patients. *Scand J Caring Sci* 2007;21-1:79-83.
180. **Roberts HC, Pickering RM, Onslow E, Clancy M, Powell J, Roberts A, Hughes K, Coulson D, Bray J.** The effectiveness of implementing a care pathway for femoral neck fracture in older people: a prospective controlled before and after study. *Age and Ageing* 2004;33-2:178-84.
181. **Khan MA, Hossain FS, Ahmed I, Muthukumar N, Mohsen A.** Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int Orthop* 2013; 37: 2119-24.
182. **Chia PH, Gualano L, Seevanayagam S, Weinberg L.** Outcomes following fractured neck of femur in Australian metropolitan teaching hospital. *Bone Joint Res* 2013; 2: 162-168.
183. **Williams N, Hardy BM, Tarrant S, Enninghorst N, Attia J, Oldmeadow C, Balogh ZJ.** Changes in hip fracture incidence, mortality and length of stay over the last decade in an Australian major trauma centre. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 150.
184. **Rolfson D.** The causes of delirium. In: Rockwood K, Lindsay J, Macdonald A. (Eds). *Delirium in old age*, 1st edition. Oxford, Oxford University Press, 2002, pp 101-122.
185. **Brauer C, Morrison S, Silberzweig SB, Siu AL.** The cause of delirium in patients with hip fracture. *Arch Int Med* 2000; 160:1856-60.
186. **Dasgupta M, Dumbrell AC.** Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006 54:1578-89.
187. **Gruber-Baldini AL, Marcantonio ER, Orwing D, et al.** Delirium outcomes in a randomized trial of blood transfusion thresholds in hospitalized older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:1286-95.
188. **Leung JM, Sands LP, Mullen EA, et al.** Are preoperative depressive symptoms associated with postoperative delirium in geriatric surgical patients? *J Gerontol* 2005; 12:1563-8.
189. **Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N.** Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ* 2008; 179:645-52.
190. **Vaurio L, Sands L, Wang Y, Mullen E, Leung J.** The role of pain and medications on postoperative delirium. *Anesth Analg* 2006;102:267-273.
191. **O'Keeffe ST, Lavan JN.** Predicting delirium in elderly patients; development and validation of a risk-stratification model. *Age and Ageing* 1996; 25:317-21.

192. **Noimark D.** Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age and Ageing* 2009; 38: 368–73.
193. **Fick DM, Agostini JV, Inouye SK.** Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1002.
194. **McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST Jr, et al.** Depressive symptoms and the risk of incident delirium in older hospitalized adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:684–91.
195. **Leung JM, Sands LP, Mullen EA, et al.** Are preoperative depressive symptoms associated with postoperative delirium in geriatric surgical patients? *J Gerontol* 2005; 12:1563–8.
196. **Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK.** Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(15): 1629-34.
197. **Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K.** Delirium after Abdominal Surgery at a Surgical Ward with a High Standard of Delirium Care: Incidence, Risk Factors and Outcomes. *Digestive Surgery* 2009; 26(1):63-68.
198. **Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE.** Risk factors for delirium in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics* 2005; 5: 6.
199. **Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, et al.** Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *General Hospital Psychiatry* 2006 28(6), 536-538.
200. **Vaurio L, Sands L, Wang Y, Mullen E, Leung J.** The role of pain and medications on postoperative delirium. *Anesth Analg* 2006;102:267–73.
201. **Del Rosario E, Esteve N, Semandez MJ, Batet C, Aguilar JL.** Does femoral nerve analgesia impact the development of postoperative delirium in the elderly? A retrospective investigation. *Acute Pain* 2008;10:59–64.
202. **Bjorkelund K B, Hommel A, Thorngren KG, Gustafson L, Larsson S, Lundberg D.** Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multi-factorial intervention study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2010, 54: 678–88.
203. **Tufano R, Puntillo F, Draisci G, Pasetto A, Pietropaoli P, Pinto G, et al.** Italian Observational Study of the management of mild-to-moderate Post-

- Operative Pain (ITOSPOP). *Minerva Anesthesiol* 2012;78:15–25.
204. **Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gin TJ.** Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534–540.
  205. **Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR.** Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:745–58.
  206. **Edwards RR, Goble L, Kwan A, Kudel I, McGuire L, Heinberg L.** Catastrophizing, pain, and social adjustment in scleroderma: relationships with educational level. *Clin J Pain* 2006;22:639–46.
  207. **Binhans M, Roudot-Thoraval F, Thomonet D, Maison P, Marty J.** Impact of written information describing postoperative pain management on patient agreement with proposed treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:884–90.
  208. **Scherder EJA.** Low use of analgesics Alzheimer’s Disease: possible mechanism. *Psychiatry* 2000;63:1–12.
  209. **Horgas AL, Elliot AF, Mersiske M.** Pain assessment in persons with dementia: relationship between self-reported and behavioral observation. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:126–32.
  210. **Vaurio L, Sands L, Wang Y, Mullen E, Leung J.** The role of pain and medications on postoperative delirium. *Anesth Analg* 2006;102:267–73.
  211. **Del Rosario E, Esteve N, Semandez MJ, Batet C, Aguilar JL.** Does femoral nerve analgesia impact the development of postoperative delirium in the elderly? A retrospective investigation. *Acute Pain* 2008;10:59–64.
  212. **Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI et al.** A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993;119:474–82.
  213. **De Cosmo G, Congedo E, Lai C, Primieri P, Dottarelli A, Aceto P.** Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 2008;24:399–405.
  214. **Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK.** Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5:210–20
  215. **Inouye SK, Charpentier PA.** Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275, 852-7.

216. **Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JFM, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P.** Risk Factors and Prediction of Postoperative Delirium in Elderly Hip-Surgery Patients: Implementation and Validation of a Medical Risk Factor Model. *J Am GeriatrSoc* 2006 54:817–22.
217. **Holmes JD, House AO.** Psychiatric illness predicts poor outcome after surgery for hip fracture : a prospective cohort study *Psychological Medicine* 2000, 30, 921-29.

# BIOGRAFIJA

## *Lični podaci*

- Ime i prezime: Kristina, Slobodana, Radinović
- Datum rođenja: 18. januar 1981. godine
- Mesto rođenja: Beograd

## *Obrazovanje*

- Gimnaziju završila u Aranđelovcu.
- Medicinski fakultet u Beogradu upisala školske 2000/01, diplomirala 2006. god. sa prosečnom ocenom 9,91.
- Upisala doktorke studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu 2007. god.
- Upisala specijalizaciju iz anesteziologije sa reanimatologijom 2010. god.

## *Profesionalno iskustvo*

- Zaposlena na Klinici za ortopedsku hirurgiju i reanimatologiju, Centar za anesteziju, Kliničkog centra Srbije, od 2008. god.
- Saradnik je na projektu pod nazivom „*Kliničko epidemiološka istraživanja najčešćih neželjenih događaja tokom bolničkog lečenja*“, Ministarstvo za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, br 175046 za period 2011-2014. god.
- Usavršavala se na više različitih seminara u zemlji i inostranstvu.

## *Strani jezici*

- Govori i piše na engleskom jeziku.

Prilog I.

### Izjava o autorstvu

Potpisani-a Kristina Radinović  
Broj upisa 07-DS-EP-07  
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom „Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka“

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

Potpis doktoranda

Kristina Radinović

U Beogradu, 17.09.2014.

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Kristina Radinović

Broj upisa: 07-DS-EP-07

Studijski program: Epidemiologija

Naslov rada: „Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prlekornom kuka“

Mentor: Prof. dr Ljiljana Marković-Denić

Komentor: Prof. dr Vesna Bumbaširević

Potpisana: Kristina Radinović

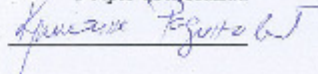
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**

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

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

U Beogradu, 17.09.2014.

Potpis doktoranda



**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

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

„Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata  
sa prelomom kuka“

koja je moje autorsko delo

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

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

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

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

U Beogradu, 17.09.2014.

Potpis doktoranda

