

Traumatska koagulopatija u pasa

Hundrić, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:718519>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

TINA HUNDRIĆ

TRAUMATSKA KOAGULOPATIJA U PASA

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

Klinika za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik: prof.dr.sc. Boris Pirkić, dr.med.ved

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec, dr. med. vet.

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Damjan Gračner, dr. med. vet
2. doc. dr. sc. Nika Brkljača Bottegaro, dr. med. vet.
3. izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec, dr. med. vet
4. izv. prof. dr. sc. Andrea Gudan Kurilj, DECPV, dr. med. vet. (zamjena)

Zahvala

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Ozrenu Smolecu na pruženoj mogućnosti za izradu rada, strpljenju i susretljivosti.

Hvala mojim roditeljima, sestri i braći, na podršci tijekom studija i cijelog dosadašnjeg obrazovanja.

Antonio i Vito, vama dvojici posebno hvala na strpljenju i ljubavi koje ste mi pružili u postizanju cilja.

Hvala svim bliskim i dragim ljudima te kolegama koji su bili uz mene tijekom studiranja.

POPIS PRILOGA:

Slika 1. Pokretači akutne traumatske koagulopatije (PALMER i MARTIN, 2014)

Slika 2. Odgovor organizma na traumu (KEEL i TRENTZ, 2005)

Slika 3. Dva fenotipa diseminirane intravaskularne koagulopatije (GANDO, 2009)

Tablica 1. Klinički parametri sindroma sustavnog upalnog odgovora (KEEL i TRENTZ, 2005)

Tablica 2. Bodovanje DIC-a prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (*ISTH*) (JOHANSSON i sur., 2011)

Tablica 3. Češće korištene vrijednosti za definiranje akutne traumatske koagulopatije u ljudi (BOYSEN i sur., 2004)

Tablica 4. Podaci koji sugeriraju na prisutnost ATC (CHANG i sur.)

Tablica 5. Glavne točke u managementu terapije pacijenta sa akutnom traumatskom koagulopatijom (PALMER i MARTIN, 2014)

Tablica 6. Koncepti DCR (*Damage controlled resucitation*) odnosno „Kontrole štete“ (PALMER i MARTIN, 2014)

Tablica 7. Koncepti DCS (*Damage controlled surgery*) (PALMER i MARTIN, 2014)

POPIS KRATICA:

ACCP/ SCCM- engl. *American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine*

ACTH- adrenokortikotropni hormon, kortikotropin

ADP- adenzin difosfat

Ag- Pt- kompleks antigen- protutijelo

ALI- akutna ozljeda pluća (engl. *acute lung injury*)

AMP- adenzin monofosfat

aPTT- aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme

ARDS- akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

ATC- akutna traumatska koagulopatija (engl. *acute traumatic coagulopathy*)

ATIII- antitrombin

ATP- adenzin trifosfat

BE- deficit baza (engl. *base deficit*)

Ca²⁺- ion kalcija

CARS- kompenzatorni protuupalni sindrom (engl. *Compensatory Anti inflammatory Response Syndrome*)

CBC- kompletna krvna slika (engl. *complete blood count*)

DCR- reanimacija kontrole štete (engl. *damage control resuscitation*)

DIC- diseminirana intravaskularna koagulopatija (engl. *disseminated intravascular coagulation*)

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

DSC- hitno kirurško zbrinjavanje (engl. *damage surgery control*)

F (V, VIII, XII)- faktori zgrušavanja

F (V, VIII, X, XI, XII) a- aktivirani faktori zgrušavanja

FCD- funkcionalna gustoća kapilara (engl. *functional capillary density*)

FDP's - fibrinski razgradni produkti (engl. *fibrin degradation products*)

FFP- svježa smrznuta plazma (engl. *fresh frozen plasma*)

FWB- svježa puna krv (engl. *fresh whole blood*)

H₂O₂- vodikov peroksid

HOCl- hipoklorna kiselina

Htc- hematokrit

HTS- hipertonična fiziološka otopina (engl. *hypertonic saline*)

i.v.- intravenski

IC- ijatrogena koagulopatija

IL- (1, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 18, 1 β) - interleukini

INR- internacionalno normaliziran omjer

ISS- ocjena ozbiljnosti ozljede (engl. *Injury Severity Score*)

ISTH- Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society of thrombosis and Hemostasis*)

LTB₄- leukotrieni

MAP- srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)

MARS- sindrom miješanog antagonističkog odgovora (engl. *mixed antagonistic response syndrome*)

MMF- migracijski faktor makrofaga

MODS- sindrom višestruke organske disfunkcije (engl. *multiple organ dysfunction failure*)

MOF- sindrom multiorganskog zatajenja (engl. *multiple organ failure*)

NADPH- nikotin adenin dinukleotid fosfat

NAF- peptid koji aktivira neutrofile

NSPUL- nesteroidni protuupalni lijekovi

OH⁻ - hidroksilni ion

PAI-1- aktivator plazminogen inhibitor-1

PGE₂- prostangladini

PI- proteaza inhibitor

PMNL- polimorfonuklearni leukociti

pRBCs- pakirane crvene krvne stanice (engl. *packed red blood cells*)

PT- protrombinsko vrijeme

Rf VIIa- rekombinantni koncentrat ljudskog faktora VIIa

RNS- reaktivni metaboliti dušika (engl. *reactive nitrogen species*)

ROTEM- rotacijska tromboelastografija

s.c.- supkutano

SBP- sistolički krvni tlak (engl. *systolic blood pressure*)

SIRS- sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*)

SŽS- središnji živčani sustav

TAFI- trombinom aktivirani inhibitor fibrinolize (engl. *thrombin- activable fybrinolysis inhibitor*)

TEG- tromboelastografija

TFPI- inhibitor tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*)

TGF-β- transformirajući faktor rasta- β

TIC- traumom inducirana koagulopatija

TNF- faktor tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

t-PA- tkivni aktivator plazminogena

TTP- ukupni proteini u serumu

u- PA- urokinazi sličan aktivator plazminogena

vWF- von Willebrandov faktor

WBC- broj bijelih krvnih stanica (engl. *white blood cell count*)

Sadržaj

1. UVOD	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	2
2.1. FIZIOLOGIJA HEMOSTAZE	2
2.1.1. Vaskularni faktori	2
2.1.2. Trombocitni faktori	2
2.1.3. Aktivacija plazmatskog kaskadnog sustava	2
2.1.3.1. Kontrola koagulacije	3
2.1.4. Fibrinoliza	4
2.1.4.1. Kontrola fibrinolize	4
2.2. ETIOLOGIJA NASTANKA TRAUMATSKE KOAGULOPATIJE	5
2.2.1. Hipoteze nastanka traumatske koagulopatije	5
2.2.2. Pokretači traumatske koagulopatije	6
2.3. PATOFIZIOLOGIJA	10
2.3.1. Teorija dva udara (two hit-theory)	10
2.3.2. Sindrom sistemne upalne reakcije (SIRS)	11
2.3.3. Kompenzatorni protuupalni odgovor (CARS)	13
2.3.4. Proteaze, oksidativni stres, kapilarno „curenje“	13
2.3.5. Poremećaji mikrocirkulacije	14
2.3.6. Ishemija i reperfuzijska ozljeda	14
2.3.7. Neuroendokrini odgovor i promjene u metabolizmu	15
2.3.8. Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIC)	16
2.3.9. Sindrom višestruke disfunkcije organa (MODS)	19
2.4. KLINIČKA SLIKA	19
2.5. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA AKUTNE TRAUMATSKE KOAGULOPATIJE	20
2.5.1. Tradicionalni testovi zgrušavanja	20
2.5.2. Viskoelastični testovi	21
2.5.3. Kako postaviti dijagnozu ATC u veterinarskog pacijenta?	22
2.6. REANIMACIJSKE STRATEGIJE	23
2.6.1. Kontrola hemostaze	23
2.6.2. Tradicionalna tekućinska terapija	24
2.6.3. Dopuštena hipotenzija	25
2.6.4. Optimalni krvni tlak za uspješnu hipotenzivnu reanimaciju	26

2.6.5. DCR (<i>Damage control resuscitation</i>)- „Reanimacija kontrole štete“	26
2.6.6. DSC (<i>damage surgey control</i>)- Hitno kirurško zbrinjavanje	30
2.6.7. Nesangvinalna tekućinska terapija	30
2.6.8. Farmakološka dopuna.....	31
3. RASPRAVA	35
4. ZAKLJUČCI.....	40
5. LITERATURA.....	41
6. SAŽETAK	50
7. SUMMARY	51
8. ŽIVOTOPIS	52

1. UVOD

Trauma (grč. τραύμα= ozljeda) je svaka fizička ozljeda uzrokovana djelovanjem vanjskih mehaničkih, fizičkih, kemijskih i toplinskih čimbenika (PADOVAN, 2006) nanosena čovjeku ili životinji. Fizičku ozljedu mogu uzrokovati nepenetrirajuće (tupe) odnosno penetrirajuće traume. Tupe ozljede uključuju traumu uzrokovanu naletom vozila, zatim gnječne odnosno kompresijske ozljede (SIMPSON i sur., 2009).

Posttraumatsko krvarenje i dalje je jedan od glavnih uzroka smrti. Masivno krvarenje čini 30-56% prehospitarnih posttraumatskih smrti dok je koagulopatsko krvarenje jedno od glavnih uzroka smrtnih slučajeva koji se mogu spriječiti u prva 24 sata nakon traume (KAUVAR i sur., 2006). Posttraumatsko krvarenje inducira ranu smrtnost na način da produljuje vrijeme krvarenja i smanjuje stupanj prokrvljenosti. Smrt obično nastupa u prvih 6 sati od traume. Po dolasku na hitni prijam, u jednog od četiri pacijenta, je utvrđeno hemostatsko i hemodinamično iscrpljivanje što se može okarakterizirati kao koagulopatija izazvana traumom koja se može razlikovati kao akutna traumatska koagulopatija (ATC) i/ ili ijtrogena koagulopatija (IC) (MAEGELE i sur., 2014). Akutna traumatska koagulopatija predstavlja endogeno stanje hipokoagulacije koje se javlja manje od 1 sata nakon traume. Nastaje kao posljedica ozljede tkiva i sustavne hipoperfuzije, a fenotipski se manifestira kao sustavna hipokoagulacija i hiperfibrinoliza.

Smrtnost (10-30%) koja se javlja u naredna 24 sata prvenstveno se pripisuje hipoksiji i hipovolemiji uslijed neprekidnog unutarnjeg krvarenja. Uzrok smrti su koagulopatijom uzrokovan gubitak krvi odnosno zatajenje rada srca i krvožilnog sustava. Ukoliko pacijenti prežive prva 24 sata nakon pretrpljene traume naknadno mogu doživjeti sepsu, sindrom disfunkcije više organa (MODS) a naposljetku i smrt (GANDO i sur., 2011).

Prepoznato je da je aktiviranje kaskade koagulacije uobičajen ishod nakon traume, a težina ozljede i stupanj šoka proporcionalni su stupnju koagulopatije. Kliničko i laboratorijsko iskustvo pokazalo je da odstupanja u kaskadi koagulacije imaju glavnu ulogu u posredovanju rane (< 24 sata) odnosno kasne (> 24 sata) posttraumatske smrtnosti (BROHI, 2009). Kasnija smrtnost posljedica je sposobnosti koagulacije da modulira imuno-upalni odgovor koji naposljetku dovodi do razvoja akutne ozljede pluća, sepse i MODS-a. Iako nisu u potpunosti razjašnjeni mehanizmi odgovorni za ovu traumatsku koagulopatiju, smatra se da su multifaktorijalni i vremenski osjetljivi u prirodi, a u interakciju su uključene sve komponente hemostaze i upalnog sustava. Lokalna hemostaza i tromboza za cilj imaju potaknuti fiziološko cijeljenje rane i imunosti odgovor. Ako se sistemna upala nadvlada velikim oštećenjem tkiva i hipoperfuzijom tada oba procesa potiču razvoj sistemnog DIC-a koji je povezan sa patološkom fibrin(ogen)lizom (GANDO i sur, 2011). Također je opisano kako je ATC proporcionalna stupnju težine ozljede (*ISS*), te se razvija neovisno o primjeni prehospitarnu tekućine sa posljedičnim razvojem hemodilucije a povezuje se sa povećanim rizikom za ranu smrt (MIDWINTER i WOOLLEY, 2011). Prisutnost akutne traumatske koagulopatije ometa reanimativne napore, pogoršava gubitke krvi, povećava potrebu za transfuzijom te produljuje hipoperfuziju odnosno povećava rizik od razvoja trajnog hipovolemijskog šoka čime izravno utječe na ishod traume (PALMER i MARTIN, 2014).

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. FIZIOLOGIJA HEMOSTAZE

Hemostaza je proces zaustavljanja krvarenja iz oštećene krvne žile. U taj su proces uključeni vaskularni, trombocitni i plazmatski faktori, a na kraju nastupa fibrinoliza.

2.1.1. Vaskularni faktori

Lokalnom vazokonstrikcijom smanjuje se gubitak krvi zbog ozljede krvne žile. Oštećena stijenka krvne žile pokreće aktivaciju i prijanjanje trombocita te stvaranje fibrina sa ciljem stvaranja ugruška (REECE, 2015).

2.1.2. Trombocitni faktori

Trombociti su krvne pločice, bez jezgre, koje nastaju u koštanoj srži iz prekurzorskih stanica megakariocita. Njihovu tvorbu iz megakariocita potiče trombopoetin. U cirkulaciji su slobodni i životni vijek im je 7-10 dana, dok se 1/3 trombocita nalazi sekvestrirana u slezeni. Trombociti u sebi imaju granule: α granule koje sadrže vWF (von Willebrandov faktor) i faktor V (aktivirani faktor V postaje kofaktor Xa u kompleksu koji aktivira protrombin), te zbijene granule koje sadrže serotonin i ADP (adenozin difosfat) (koji je važan za aktivaciju okolnih trombocita a također potiče stvaranje tromboksana A_2) (REECE, 2015). Kako je prije navedeno, po oštećenju endotela trombociti prijanjaju na oštećenu intimu (vWF) i usidre se na žilnu stijenku. U dodiru sa vWF on mijenja konformaciju i veže se sa trombocitima te ih aktivira. Trombociti počinju bubriti, poprimaju nepravilne oblike sa izdancima, postaju ljepljivi te otpuštaju medijatore pohranjene u zrcima. Na taj način trombociti tvore površinu za slaganje i aktiviranje koagulacijskih kompleksa sa stvaranjem trombina. Trombocite povezuje fibrinogen koji se veže na glikoproteinske receptore na trombocitima. Trombin pretvara fibrinogen u fibrin, a fibrinske niti vežu agregirane trombocite čime se učvršćuje trombocitno- fibrinski hemostatski čep. Nekoliko sati kasnije dolazi do retrakcije ugruška (MATIČIĆ i VNUK, 2010).

2.1.3. Aktivacija plazmatskog kaskadnog sustava

Proupalni medijatori, citokini te metaboliti arahidonske kiseline kao i toksini aktiviraju plazmatski kaskadni sustav koji se sastoji od: kaskade komplemenata, kalikrein- kinin sustava i kaskade zgrušavanja krvi. Klasični put aktivacije komplementa potiče kompleks antigen-protutijelo (Ag-Pt) (imunoglobulini razreda M ili G) ili aktivirani faktor zgrušavanja F XII a, dok bakterijski produkti aktiviraju alternativni put. Opononini su važni za proces opsonizacije vezanjem na površinu patogena, odnosno potrebni su za fagocitozu staničnog detritusa i bakterija. Sa druge strane anafilatoksini (C3a i C5a) potiču kemotaksiju (ameboidno kretanje prema kemoatraktantu) aktiviranjem fagocitnih stanica (polimorfonuklearnih leukocita, monocita, makrofaga), pojačavaju jetreni odgovor na akutnu fazu. Osim navedenog također potiču degranulaciju masnih stanica i bazofila sa posljedičnim oslobađanjem vazoaktivnih

medijatora (histamina), te potiču adheziju leukocita na endotelne stanice krvnih žila što povećava njihovu propusnost sa nastankom edema (REECE, 2015).

Plazmatski proteini F XII, prekalikrein, kininogen i faktor XI predstavljaju dio kontaktne faze. F XII i prekalikrein se međusobno aktiviraju pa nastaje F XII a i kalikrein. Aktivirani F XII a potiče kaskadu komplementa klasičnim putem. Kalikrein potiče fibrinolizu na dva načina, prvo poticanjem pretvaranja plazminogena u plazmin, odnosno aktivacijom urokinazi sličnom aktivatoru plazminogena (u-PA) uz kofaktor tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) (SUGIMOTO i sur., 1998). Aktivirani vanjski odnosno unutarnji put zgrušavanja pokreće zajednički put zgrušavanja koji dovodi do stvaranja fibrinskog ugruška kao završnog koraka u hemostazi. Stvaranje fibrinskog ugruška odvija se u tri faze:

1. Stvaranje aktivatora protrombina

Aktivirani faktor X (X a) sa aktiviranim faktorom V (V a), fosfolipidima uz prisutnost iona kalcija (Ca^{2+}) tvore kompleks protrombinazu.

2. Navedeni kompleks aktivira cijepanje protrombina na trombin i još jedan fragment.
3. Trombin potiče stvaranje fibrinskih polimera cijepanjem fibrinogena (netopivog cirkulirajućeg kompleksa), te aktivira faktor XIII (XIII a), enzim koji katalizira stvaranje stabilnih veza između molekula fibrina te faktor VIII (VIII a) i faktor XI (XIa) (REECE, 2015).

2.1.3.1. Kontrola koagulacije

U kontroli potrošnje faktora zgrušavanja postoji protein inhibitor tog koraka što je potrebno kako bi se spriječila suvišna tromboza. Zgrušavanje slobodnog trombina, proteina plazme koji fiziološki cirkulira unutar kardiovaskularnog sustava, onemogućava antitrombin III. Antitrombin (ATIII) je serumska proteaza koja inhibira trombin i F X a na način da potiče stvaranje trombin-antitrombin kompleksa. Ovaj učinak povećava i heparin (ABRAHAM, 2002). Zgrušavanje u krvožilnom sustavu također onemogućava i „glatkoća“ endotela koja sprječava kontaktnu aktivaciju faktora XII, koji je uključen u aktivaciju unutrašnjeg puta zgrušavanja. Endotel odnosno površinski sloj proteina je negativno nabijen zbog čega „odbija“ faktore zgrušavanja i trombocite. Uslijed oštećenja stijenke krvne žile gubi se glatkoća endotela i navedeni proteinski negativno nabijeni sloj na mjestu oštećenja.

Heparin je antikoagulant kojeg proizvode masne stanice smještene u perikapilarnom tkivu. Plazmatska koncentracija je relativno niska. Učinkovitost heparina u sprječavanju nastanka intravaskularnih tromba ovisi o njegovom vezivanju sa antitrombinom III. Heparin sa antitrombinom III tvori kompleks koji uklanja i trombin, ali i faktore IX, X, XI i XII. Protein C, serinska proteaza ovisna o vitaminu K, potiče vezanje trombina na trombomodulin. Navedenim vezanjem trombin više ne može aktivirati trombocite i vezati se na fibrinogen, a također aktivira protein C. Aktivirani protein C razgrađuje aktivirane faktore zgrušavanja V (V a) i VIII (VIII a) koji su kofaktori kompleksima protrombinaze i tenaze. Plazmatski glikoprotein ovisan o vitaminu K je protein S. On nastaje u stanicama endotela, a u krvotoku se nalazi u dva oblika. Oko 40% proteina S je slobodno u cirkulaciji te kao takav može biti kofaktor aktiviranom proteinu C u razgradnji aktiviranih faktora zgrušavanja V (V a) i VIII (VIII a). Preostali protein S u cirkulaciji vezan je na protein odnosno sustav komplementa. Trombomodulin je vezno mjesto trombina na površini endotela. Njegovim vezanjem sa

trombinom aktivira se protein C antikoagulantni put, dok se inhibicijom aktivator plazminogen inhibitor-1 (PAI-1) unaprjeđuje fibrinoliza (REECE, 2015). Trombomodulin također ima i prokoagulantni učinak tako što inhibira fibrinolizu cijepanjem TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*). TFPI je protein koji se veže na aktivirani faktor zgrušavanja X (X a) sa kojim tvori kompleks. Navedeni kompleks se onda veže na aktivirani faktor zgrušavanja VII (VII a) čime stopira daljnju proizvodnju i aktivaciju faktora zgrušavanja IX (IX a) (REECE, 2015).

2.1.4. Fibrinoliza

Fibrinoliza predstavlja otapanje ugruška a bitna je da se spriječi širenje ugruška. Nakon uspostavljene hemostaze, oslobađanjem faktora rasta iz aktiviranih trombocita popravljaju se oštećena stijenka krvne žile. Formirani tromb u sebi ima ugrađen plazminogen (protein plazme) koji se razgrađuje pod utjecajem enzima plazmina i tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA). Tkivni aktivator plazminogena (t-PA) oslobađa se iz okolnih endotelnih stanica kao odgovor na stazu krvi odnosno na prisutnost trombina. Plazminogen se posredovanjem t-PA pretvara u plazmin koji se veže na fibrin kojeg razgrađuje na fibrinske razgradne produkte (FDP's- *fibrin degradation products*) što dovodi do otapanja ugruška. Razgradne produkte fibrina, trombocite i preostali stanični debris fagocitira monocitno- makrofagni sustav. Postoji više aktivatora plazminogena. Tkivni aktivator plazminogena (t-PA) podrijetlom iz endotelnih stanica, je vrlo učinkovit kada se veže sa plazminogenom na fibrinski ugrušak. Drugi oblik je jednolančana odnosno dvolančana urokinaza (u-PA). Jednolančana urokinaza ne može aktivirati slobodni plazminogen, ali slično kao t-PA, brzo ga aktivira vezana na fibrin. Urokinazu luče epitelne stanice izvodnih puteva (bubrega, ili mliječne žlijezde) gdje predstavlja fiziološku kontrolu fibrinolize (REECE, 2015).

2.1.4.1. Kontrola fibrinolize

Inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) inaktivira tkivni aktivator plazminogena (t-PA) i urokinazu (u-PA). Dodatnu zaštitu od pretjerane fibrinolize predstavlja i jetrena razgradnja urokinaze i tkivnog aktivatora plazminogena. Glavni inhibitor plazmina u plazmi je α_2 -antiplazmin koji inaktivira slobodni plazmin ubrzo po napuštanju ugruška (REECE, 2015).

2.2. ETIOLOGIJA NASTANKA TRAUMATSKE KOAGULOPATIJE

Prijašnje teorije u vezi traumatske koagulopatije zagovarale su da njen uzrok leži u gubitku i disfunkciji odnosno razrjeđenju faktora zgrušavanja i trombocita. Uzrok gubitka pripisivao se obilnim krvarenjima te potrošnji i faktora koagulacije i trombocita. Hemodilucija kao posljedica obilne tekućinske terapije zajedno sa inhibitornim učincima konkurentne metaboličke acidoze i hipotermije, također doprinose navedenim gubitcima (FRITH i BROHI, 2010). Trenutno shvaćanje, stvoreno na temelju višegodišnjih istraživanja i meta analiza, akutnu traumatsku koagulopatiju tumači kao endogenu koagulopatiju koja je u direktnoj vezi sa nastalim šokom kao posljedica traume, a razvija se unutar 30 minuta nakon traume (BROHI i sur., 2007). Utvrđeno je da nastaje prije pokušaja oživljavanja odnosno prije utjecaja popratne metaboličke acidoze i hipotermije, te da je neovisna o gubitku, potrošnji i razrjeđenju faktora zgrušavanja i trombocita (FRITH i sur. 2010).

U novije vrijeme ovaj fenomen navodi se kao „ATC“ rana koagulopatija traume, odnosno „akutna koagulopatija traume šoka“, a u preostalom dijelu ovog rada označit ćemo je kao ATC odnosno akutna traumatska koagulopatija. Traumom posredovana koagulopatija može se definirati i kao nemogućnost koagulacijskog sustava u održavanju homeostaze nakon traume. Poremećaji u zgrušavanju mogu se uočiti već u hiperakutnoj posttraumatskoj fazi (BROHI i COHEN, 2007). Traumatska koagulopatija nastaje kao posljedica ozljede tkiva i sustavne hipoperfuzije a karakterizira ju sustavna antikoagulacija i hiperfibrinoliza (BROHI i sur., 2007). Zgrušavanje predstavlja sastavnu komponentu pokretanja imunološkog odgovora i endotelnu aktivaciju proteina C. Gubitci krvi uslijed krvarenja, potom hemodilucija uzrokovana intravenskom tekućinskom terapijom (kristaloidima ili krvnim derivatima) u kombinaciji sa acidozom pogoršavaju već poremećeno zgrušavanje. Uz navedeno koagulopatiji uzrokovanoj traumom doprinose potrošnja faktora zgrušavanja i pothlađenost, do koje dolazi nakon nekog vremena (HESS i sur., 2008). Akutna traumatska koagulopatija, definirana kao produženo vrijeme zgrušavanja, predstavlja predznak višestrukog zatajenja organa i septičnih komplikacija (DAVENPORT i KHAN, 2011). Trenutno se navode 3 hipoteze kojima se pokušava objasniti mehanizam nastanka ATC kao stanja hipokoagulacije i hiperfibrinolize a uključuju diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (DIC) fibrinolitičkog fenotipa, trombomodulin-trombin sustav aktiviran putem proteina C kao i značajan simpatički odgovor preko nadbubrežnih žlijezda koji za posljedicu ima oštećenje endotela izazvano katekolaminima. (JOHANSSON i sur., 2011.)

2.2.1. Hipoteze nastanka traumatske koagulopatije

Prema današnjim saznanjima prevladavaju 3 hipoteze kojima se pokušava objasniti osnovni patofiziološki mehanizam razvoja akutne traumatske koagulopatije sa kliničkom manifestacijom razvoja sustavnog stanja smanjenog zgrušavanja krvi sa hiperfibrinolizom.

1. Prva hipoteza tvrdi kako je ATC fenotipska varijacija klasičnog DIC-a. DIC se u početku manifestira više kao protrombotičko i hiperkoagulabilno stanje koje, ukoliko osnovni uzrok potraje, napreduje u hipokoagulabilni i hemoragični poremećaj. Mišljenici ove teorije zagovaraju kako u prvih 24-48 sati nakon traume pacijenti doživljavaju DIC fibrinolitičkog fenotipa. Nakon isteka navedenog vremena osnovni

koagulopatski uzrok napreduje u diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju trombotičkog fenotipa (JOHANSSON i sur., 2011). Neposredno nakon traume i šoka, endotelne ozljede, hipoksija i ishemija izazivaju stvaranje trombina sa posljedičnim formiranjem fibrina. Istovremeno sa navedenim u cirkulaciju dolazi i do obilnog oslobađanja tkivnog aktivatora plazminogena koji će veliku količinu plazminogena pretvoriti u plazmin. Ova dva istovremena događaja prikazuju predloženi posttraumatski i hipokoagulabilni prikaz. Prikazano stanje se opisuje kao razvoj učinaka primarne hiperfibrinogenolize, sekundarne hiperfibrinolize i potrošnje faktora zgrušavanja i trombocita. Reanimacijom pacijenta i uspostavljanjem perfuzije daljnje trombotičko stanje razvija se nakon veće ekspresije plazminogen aktivator inhibitor-1, u usporedbi sa tkivnim aktivatorom plazminogena (GANDO, 2009).

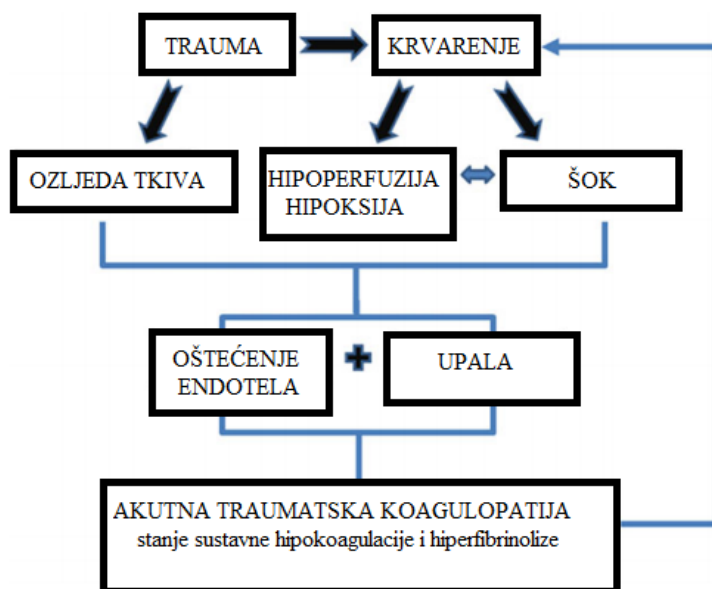
2. Suprotno prvoj hipotezi, druga hipoteza tvrdi kako ATC u početku nije potrošna koagulopatija, već je posljedica smanjene razgradnje trombina i povećane aktivnosti trombomodulina što uzrokuje povećanu aktivaciju trombin-trombomodulin protein C antikoagulantnog puta (BROHI i sur., 2007). Primarni stimulatori nastanka ATC u ovoj hipotezi, smatraju se, teške ozljede tkiva i hipoperfuzija. Iako je uobičajeno trombin protrombotičko sredstvo (promicanjem stvaranja fibrina), vezanjem trombina sa trombomodulinom mijenja svoju ulogu iz protrombotičkog sredstva u antikoagulantno sredstvo (aktivacijom proteina C). Nakon toga aktivirani C protein vrši antikoagulaciju inhibicijom faktora V a i VIII a, a istodobno djeluje fibrinolitički suzbijanjem plazminogen aktivator inhibitor-1 aktivnosti i TAFI (*thrombin- activable fibrinolysis inhibitor*). Spomenutu fenotipsku ekspresiju akutne traumatske koagulopatije primarno karakteriziraju sustavna hipokoagulacija i hiperfibrinoliza.
3. Neurohormonalna hipoteza objašnjava ulogu posttraumatskog simpato- adrenalnog odgovora sa posljedičnim katekolaminima induciranog oštećenja endotela kao sastavnu komponentu fenotipskog izražavanja akutne traumatske koagulopatije. Trauma sa oštećenjem tkiva pobuđuje simpato-adrenalni odgovor sa posljedičnim otpuštanjem katekolamina u cirkulaciju. Cirkulirajući katekolamini direktnim oštećenjem glikokaliksa endotela, omogućavaju lokalnoj hemostazi djelovanje na mjestu ozljede. Kako bi se spriječilo sistemno zgrušavanje i očuvala lokalna perfuzija, organizam pokušava uravnotežiti učinke protrombotičkog endotela sa antikoagulabilnim i fibrinolitičkim odgovorom u tekućoj fazi (puna krv) (JOHANSSON i OSTROWSKI, 2010). Mehanizam koji stoji iza ovog kontraregulacijskog odgovora uključuje otpuštanje antikoagulantnih (heparin sulfat i topljivi trombomodulin) te fibrinolitičkih sastojaka (tkivni plazminogen aktivator) iz oštećenog glikokaliksa u lokalnu cirkulaciju. Kako raste stupanj endotelnog oštećenja i traume tkiva, navedeni kontraregulatorni mehanizam potpuno izmiče kontroli uzrokujući i hipokoagulaciju i hiperfibrinolizu (JOHANSSON i sur., 2011).

2.2.2. Pokretači traumatske koagulopatije

Utvrđeno je šest ključnih faktora koji utječu na razvoj ATC: tkivna ozljeda, hipoperfuzija, sistemni upalni odgovor, metabolička acidoza, hipotermija, te hemodilucija. Unatoč navedenim čimbenicima, u svijetu su kao dva glavna pokretača nastanka ATC-e

prihvaćeni šok (kao posljedica tkivne hipoperfuzije) te stupanj oštećenja tkiva (HESS i sur., 2008). Bitnu ulogu, također, imaju upala i zgrušavanje. Proteini komplekta značajno su povišeni nakon traume i povezuje ih se sa povećanom ekspresijom topljivog trombomodulina i pojačanom aktivacijom proteina C. Ranije navedeno katekolaminima uzrokovano oštećenje endotela također doprinosi povećanoj aktivaciji proteina C i hiperfibrinolizi. Iako metabolička acidoza, hipotermija, i hemodilucija mogu omogućiti nastajanje ATC-e, ne smatraju se glavnim pokretačima. Umjesto toga se smatra da njihov utjecaj produljuje trajanje stanja koagulopatije a ujedno i sprječava terapijske učinke. Za stanja acidoze, pothlađenosti i hemodilucije, u kojima dolazi do pogoršanja ATC koristi se termin „traumom inducirana koagulopatija“ (TIC).

Slika 1. Pokretači akutne traumatske koagulopatije (PALMER i MARTIN, 2014)



2.2.2.1. Tkivna ozljeda i hipoperfuzija

Težina ozljede i stupanj hipoperfuzije su u pozitivnoj korelaciji sa jačinom koagulopatije koja će se razviti. Pacijenti sa tkivnim ozljedama koji nisu opterećeni drugim većim fiziološkim poremećajima (hipoperfuzijom, acidozom, hipotermijom) obično ne razvijaju akutnu traumatsku koagulopatiju i zahvaćeni su manjom stopom mortaliteta (JOHANSSON i OSTROWSKI, 2010). Ulogu u razvoju ATC također imaju i mjesto te vrsta ozljede. Prema tome, pretpostavlja se da, su traumatske ozljede glave i dugih kostiju, kao i postojanje penetrirajućih ozljeda puno češće pridružene razvoju akutne traumatske koagulopatije. Pokazalo se kako kombinacija ATC i traumatskih ozljeda mozga podudaraju sa višim rizikom smrtnosti, iako treba napomenuti kako traumatska ozljeda glave može biti i samostalan pokretač za razvoj akutne traumatske koagulopatije (GANTER i PITTET, 2010). Hipoksija i ishemija nastale kao posljedica hipoperfuzije djeluju kao „učinak ovisan o dozi“ na zgrušavanje proizvodnjom više antikoagulantnog i hiperfibrinolitickog okruženja. Hipoperfuzija odgađa čišćenje trombina omogućavajući veću dostupnost za vezanje sa

trombomodulinom (HESS i sur., 2008). Povećano vezanje trombin-trombomodulina rezultira pojačanom aktivacijom C proteina što dovodi do sistemne antikoagulacije i hiperfibrinolize.

2.2.2.2 *Upala*

Trauma odnosno znatno krvarenje potaknut će gotovo trenutno i značajno oslobađanje proupalnih citokina (TNF, IL-1, IL-6, protupalnih citokina [IL-4, IL-10, IL-13], kemokina) a također i aktivaciju sustava komplementa (C3a i C5a) (SCHOUTEN i sur., 2008). Proupalni citokini, tkivni faktor, trombin-trombomodulin protein C put, endotel, proteini komplementa i trombociti imaju glavne uloge u tom međusobnom unakrsnom odnosu upale i zgrušavanja. Poznato je da neposredno nakon traume raste razina sustava komplementa koji igraju važnu ulogu u regulaciji prirodnog imunog odgovora (JOHANSSON i OSTROWSKI, 2010). Utvrđeno je kako stupanj aktivacije sustava komplementa pozitivno korelira sa jačinom ozljede tkiva i hipoperfuzijom a može ga se i povezati sa stopom smrtnosti (GANTER i PITTET, 2010). U odnosu na akutnu traumatsku koagulopatiju, aktivacija sustava komplementa regulira ekspresiju trombomodulina zbog čega dolazi do pojačane aktivacije proteina C i aktivacije trombocita, dok proupalni citokini (TNF- α , IL-1 β i IL-6) pojačavaju ekspresiju tkivnog faktora na cirkulirajuće monocite i endotelne stanice (LENZ i sur., 2007).

Sveukupno, kombinacija događaja u upali postavlja temelj za pojačanu aktivaciju trombin-trombomodulin protein C aktivaciju sa razvojem hipokoagulacije i hiperfibrinolize. Tijekom kasnijeg posttraumatskog razdoblja (> 24 sata) upalni utjecaj na koagulaciju pogoduje više protrombotičkoj sklonosti. Proupalni citokini snižavaju vrijednosti proteina S, trombomodulina i endotelnog proteina C receptora. Smanjenje cirkulirajuće koncentracije inaktiviranog C proteina i antitrombina posljedica je oslabljene proizvodnje, potrošnih gubitaka, i/ili degradacije uslijed enzima elastaze oslobođenog iz aktiviranih neutrofila (LEVI i VAN DER POLL, 2010).

2.2.2.3. *Metabolička acidoza i hipotermija*

U kasnijim fazama traume stanje koagulopatije uzrokovane traumom u pacijenta mogu pogoršati acidoza (pH < 7.2) i hipotermija (< 33-34° C). Istodobna prisutnost koagulopatije, acidoze i pothlađenosti označava se kao „smrtonosna trijada“ odnosno „trauma trijade smrti“. „Smrtonosna trijada“ u stanju akutne traumatske koagulopatije uzrokuje disfunkciju faktora zgrušavanja i trombocita kao i povećanu potrošnju fibrina te smanjenje broja trombocita (DARLINGTON i sur., 2011). Brzina zgrušavanja se smanjuje otprilike za 5% padom tjelesne temperature za 1°C, dok pad pH ispod 7.2 smanjuje aktivnost faktora zgrušavanja za pola, a padom pH ispod 6.8 aktivnost faktora je smanjena na 20% normalne aktivnosti (KERMODE i sur., 1999). Također se pokazalo da pothlađenost odnosno tjelesna temperatura ispod 33-34 °C utječe na smanjenje aktivnosti i funkcije proteaza zgrušavanja, agregaciju trombocita te inhibira stvaranje trombina (FABBRI i sur., 2013).

2.2.2.4. *Hemodilucija*

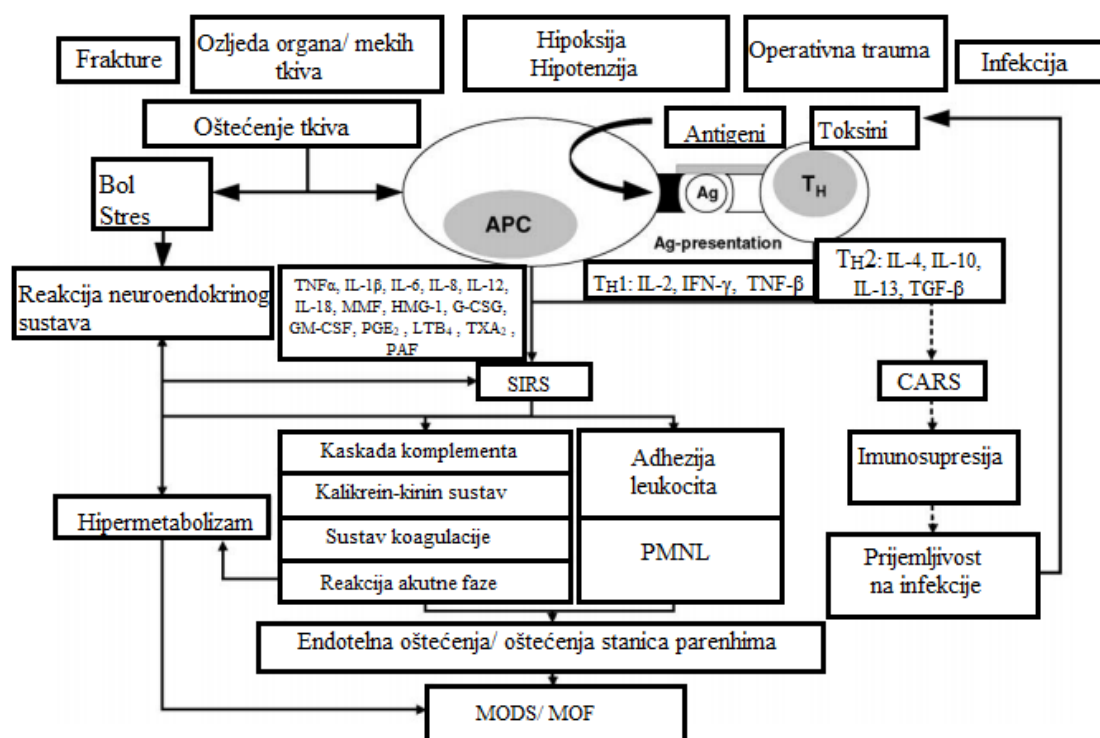
Značajno smanjenje tlaka unutar krvnih žila uslijed velikih krvnih gubitaka uzrokuje pomak izvanstanične tekućine u stanični prostor uzrokujući tako razrjeđenje hemostatskih faktora, eritrocita i trombocita unutar krvne žile. Tradicionalna tekućinska terapija (infuzijom

3mL izotoničnih kristaloida na 1mL izgubljene krvi) za vrijeme neobuzdanih krvarenja može uzrokovati, potpuno suprotno od očekivanog, pogoršanje ATC. Tekućinska terapija velikog volumena 0.9% fiziološke otopine povećava hidrostatski tlak u krvnoj žili, remeti stvaranje mekih tromba, razrjeđuje hemostatske faktore, trombocite i crvene krvne stanice. Osim navedenog također smanjuje viskoznost krvi, narušava kompenzacijsku vazokonstriktivnu funkciju krvnih žila te omogućava hipotermiju i hiperkloremičnu metaboličku acidozu (DURUSU i sur., 2010). Budući da izotonični kristaloidi kao i sintetski koloidi ne sadrže eritrocite, hemostatske faktore i/ili trombocite, ne pružaju izravan učinak na osnaživanje koagulacije odnosno kapacitet nosivosti kisika. Nadalje, uskladišteni krvni proizvodi (pRBCs i plazma) također doprinose razrjeđenju faktora zgrušavanja i trombocita. Osim toga, poznato je da sintetički koloidi u odnosu na dozu, vrše koagulopatiju i disfunkciju trombocita. Ova koagulopatija povezuje se sa sintetskim koloidima (hidroksietil škrob) visoke molekularne mase u većem stupnju supstitucije, dok su otopine niže molekularne mase sa manjim supstitucijskim stupnjem manje koagulopatijske (DAILEY i sur., 2005).

2.2.2.5. Ozljeda endotela

Endotel je aktivni sudionik u patofiziologiji nastanka akutne traumatske koagulopatije. Stijenke velikih kapilarnih žila sadrže receptore za trombomodulin i endotelni protein C. Receptori se protežu do luminalne površine žile na koje se uhvati trombin čime se ubrzava aktivacija proteina C. Posljedično oštećenju krvne žile, odnosno traumatskom krvarenju sa hipoperfuzijom tkiva, dolazi do oslobađanja velikih količina t-PA iz endotelnih stanica krvnih žila i naknadne hiperfibrinolize (BROHI i sur., 2007). Propadanje endotelnog glikokaliksa potiče stvaranje trombina, aktivaciju proteina C, i hiperfibrinolizu. Ovo je važno budući ukazuje na potencijalni mehanizam u kojem tkivna ozljeda i šok rano nakon ozljede posreduju u sustavnoj antikoagulaciji (FRITH i sur., 2012).

Slika 2. Odgovor organizma na traumu (KEEL i TRENTZ, 2005)



2.3. PATOFIZIOLOGIJA

2.3.1. Teorija dva udara (two hit-theory)

Odgovor organizma na ozljedu, kao kompleksne kaskadne reakcije, stimuliran je primarnim i sekundarnim inzultima (teorija dva udara). Trauma, ozljeda ili fraktura, zahvaća primarni organ sa posljedičnim lokalnim oštećenjem i sustavnim upalnim odgovorom (prvi udarac, opterećenje traume). Na pokretanje i jačinu post traumatskih komplikacija presudnu ulogu imaju i sekundarni endogeni te egzogeni faktori. U tipične endogene faktore (antigensko opterećenje) ubrajamo respiratorni distress sa posljedičnom hipoksijom, kardiovaskularni kolaps, metaboličku acidozu, ishemiju odnosno reperfuzijske ozljede te odumrlo tkivo, kontaminirane katetere odnosno kontaminirane tubuse kao i infekcije (ROTSTEIN, 2003). Kirurške intervencije rana sa teškim oštećenjem tkiva, pothlađenost odnosno krvarenje sa gubitkom krvi, neadekvatna i zakašnjela kirurška odnosno intenzivna njega zapuštenih ozljeda, kao i obilna transfuzija predstavljaju egzogene sekundarne udarce (intervencijsko odnosno kirurško opterećenje) (WAYDHAS i sur., 1996). Raznovrsnost jačine ozljeda (kontuzije, laceracije, lomovi) u kombinaciji sa posljedičnom perfuzijom organa utječu na post traumatski sustavni upalni odgovor. Najveća stopa razvoja SIRS-a zabilježena je u pacijenata sa izoliranim ili kombiniranim teškim ozljedama glave (RANGEL-FRAUSTO i sur., 1995). Lokalna ili žarišna primarna ozljeda mozga te sekundarno oštećenje mozga (ishemijske odnosno

reperfuzijske ozljede, edem mozga ili intrakranijalni porast tlaka) određuju ishod i stopu smrtnosti te stopu pojavnosti i ozbiljnost post traumatskih komplikacija. Iako se središnji živčani sustav (SŽS) kroz povijest smatrao imunološki povlaštenim organom zahvaljujući postojanju krvno- moždane barijere, novija istraživanja pokazuju kako mozak djeluje kao meta ali i kao efektor. Na lokalno tkivno oštećenje ali i kao odgovor na sustavni podražaj, glija stanice, astrociti i neuroni su moćni proizvođači proupalnih i protuupalnih medijatora, a upalne komponente proizvedene od strane endotelnih odnosno parenhimskih stanica utječu na integritet krvno- moždane barijere (SCHMIDT i sur., 2004). Povrede prsnog koša (višestruki prijelomi rebara, laceracije, kontuzije pluća) često su komplicirane lokalnim i sustavnim imunskim odgovorom sa ili bez manifestacije upale pluća, akutne ozljede pluća (ALI- acute lung injury) ili akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Ozljede organa u trbušnoj šupljini (jetre, slezene, gušterače ili šupljih cjevastih organa) mogu biti uzrokom hemoragičnog šoka te razvoja aseptičnog ili septičnog peritonitisa. Ozljede mekih tkiva ekstremiteta u pacijenata sa hemoragičnim šokom ne rijetko se zakompliciraju uslijed smanjene prokrvljenosti (*low flow hipoksija*) pa se stoga mogu razviti ishemija i reperfuzijske ozljede sa sekundarnim infekcijama. Također, uslijed crush ozljeda mišića dolazi do mišićne nekroze, rbdomiolize i posljedičnog akutnog otkazivanja bubrega. Lomovi kostiju zdjelice i lomovi dugih kostiju, mogu se 24-48 sati od ozljede zakomplicirati masnom embolijom. Ovakav ishod predstavlja rijetku kliničku pojavu, ali kada se javlja onda prati tipičnu trijadu plućnog distresa, petehijalnog osipa te promjene u mentalnom statusu (PARISI i sur., 2002).

U prošlom desetljeću porasla je učestalost pojave sepse. Ulazna vrata mikroorganizmima predstavljaju zatvorene rane sa velikim oštećenjem tkiva, kao i otvorene rane, frakture te zapuštene ozljede mekih tkiva. Centralni venski kateteri, endotrahealni tubusi te kateteri za uzimanje urina dosta često mogu biti kontaminirani te kao takvi predstavljaju povećani rizik za unos a time i razvoj infekcije (WICHMANN i sur., 1998).

2.3.2. Sindrom sistemne upalne reakcije (SIRS)

Oštećenje tkiva razvija se proporcionalno težini ozljede (*trauma load*), genetskim faktorima (genski polimorfizam), dispoziciji organizma, kao i lokalno te sustavno proizvedenim proupalnim i protuupalnim citokinima te fosfolipidima što također ovisi i o vrsti antigena (*antigenic load*). U kompleksnom imunološkom odgovoru, lokalno i sustavno, sudjeluju proupalni citokini, sustav komplementa, proteini kontaktne faze i koagulacijske kaskade, neuroendokrini medijatori kao i lokalno nakupljanje imunokompetentnih stanica. Navedena sistemna upala definirana je 1991.godine na konsenzusnoj konferenciji *American College of Chest Physicinas/ Society of Critical Care Medicine* (ACCP/ SCCM) kao sustavni sindrom upalnog odgovora (SIRS). Prema definiciji SIRS-a, 2 od 4 klinička parametara (Tablica 1) trebaju biti ispunjena za postavljanje dijagnoze sustavnog sindroma upalnog odgovora:

Tablica 1. Klinički parametri sindroma sustavnog upalnog odgovora (KEEL i TRENTZ, 2005)

Klinički parametri sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Frekvencija srca > 90/min 2. Frekvencija disanja > 20/min, odnosno hiperventilacija sa smanjenjem arterijskog parcijalnog tlaka CO₂ (P_a CO₂) ispod 32 mm Hg 3. Tjelesna temperatura > 38°C, ili < 36°C 4. Leukociti > 12000/mm³, ili < 4000/mm³, ili ≥10% juvenilni neutrofilni granulociti
<p>Za postavljanje dijagnoze SIRS-a, trebaju biti ispunjena 2 ili više parametra.</p> <p>Sepsa se definira kao SIRS sa detekcijom bakterijskog žarišta ili bakterijemije.</p>

Citokini su polipeptidi pleiotropnog afiniteta koji djeluju para- i autokrino. Hiperakutni citokini (TNF α i IL-1 β) djeluju nakon 1-2sata, a postoje i subakutni (sekundarni) citokini: IL-6, IL-8 (NAF- peptid koji aktivira neutrofile), MMF-migracijski faktor makrofaga, IL-12 i IL-18. Povišene serumske razine TNF α , IL-1 β ili IL-8 uočene su u pacijenata sa sistemnom upalom, zatim u tekućini dobivenoj bronhoalveolarnom lavažom u pacijenata sa traumom prsnog koša ili u slučajevima akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Osim navedenih parametara, serumske vrijednosti IL-6 koreliraju sa Ocjenom ozbiljnosti ozljede (ISS) te sa učestalošću razvoja MODS-a, ARDS-a, sepse i njihovih nepovoljnih ishoda (MARTIN i sur., 1997). T-pomoćnički limfociti se pod utjecajem antigena diferenciraju u T_H1 i T_H2 limfocite. T_H1 limfociti podržavaju proupalnu kaskadu tako što potiču sekreciju IL-1, interferona- γ i TNF- β . Za razliku od njih, T_H2 limfociti su važni za stvaranje protoupalnih medijatora.. Monociti/ makrofagi su preko sekrecije IL-12 uključeni u diferencijaciju T_H1 limfocita. Potisnuta proizvodnja IL-12, nakon traume, ukazuje na pomak u omjeru T_H1/ T_H2 u korist T_H2 limfocita što ima nepovoljan klinički ishod (O'SULLIVAN i sur., 1995). Proupalni citokini aktiviraju privlačenje i fagocitnu aktivnost polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) u prvih nekoliko sati, a također ih stimuliraju na oslobađanje proteaza i slobodnih kisikovih radikala (oksidativni stres) (BOTHA i sur., 1995). PMNL sa jedne strane potiču monocitno-, granulocitnopoezu, dok sa druge strane smanjuju apoptozu PMNL u tijeku sepse i SIRS-a. Na smanjenje apoptoze neutrofila djeluju i neki drugi proupalni medijatori na način da potiču nakupljanje polimorfonuklearnih leukocita na mjestu lokalnog tkivnog oštećenja.

Mehaničko oštećenje stanica kao i oštećenje nastalo kao posljedica hipoksije utječu na unutarstaničnu koncentraciju Ca²⁺. Uslijed povećanja koncentracije intracelularnog Ca²⁺ dolazi do aktivacije fosfolipaze A₂ (PLA₂) i fosfolipaze C (PLC) (ROSE i MARZI, 1996). Navedeni enzimi kataliziraju oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipidne membrane, a aktivacijom enzima ciklooksigenaze proizvode se prostangladini (PGE₂), leukotrieni B₄ (LTB₄) i tromboksani A₂. Važnost navedenih metabolita sastoji se u tome što su uključeni u privlačenje upalnih stanica, regulaciju permeabilnosti krvnih žila kao i nakupljanje i aktivaciju trombocita

te makrofagnu aktivnost. Intenzivna upalna reakcija dovodi do kliničke manifestacije SIRS-a sa posljedičnim razvojem MODS-a i MOF-a (GIANNOUDIS i sur., 2004).

2.3.3. Kompenzatorni protuupalni odgovor (CARS)

Ovisno o težini ozljede i posljedičnom posttraumatskom tijeku oslobađaju se i protuupalni medijatori. T_H2 limfociti i monociti/ makrofagi oslobađaju IL-4, IL-10, IL-13 ili TGF-β (transformirajući faktor rasta-β). Serumaska razina IL-10 korelira sa ISS i razvojem posttraumatskih komplikacija (MODS, ARDS ili razvojem sepse) (NEIDHARDT i sur., 1997). U ranoj fazi posttraumatskog tijeka uočena je limfocitopenija koja se povezuje sa morbiditetom i ishodom traume. Navedena limfocitopenija može biti povezana i sa porastom apoptoze potaknute stresnim hormonima (steroidima) i smrću stanica proteina (VAN GRIENSEN i sur., 2003). Morfološki apoptozu karakterizira smanjenje stanice sa kondenzacijom citoplazme, piknozom (kondenzacijom jezgre) i fragmentacijom DNA. Stanične membrane su primarno intaktne bez okolnih znakova upale što ju razlikuje od nekroze. Proteini smrti stanica (*cell death proteins*) su TNFα ili CD95 ligand (Fas antigen) induciraju smrt stanice vezanjem na receptore čime se aktiviraju unutar stanične proteaze. Razine spomenutih proteina povišene su u serumu ozlijeđenih pacijenata, postoperativno i u tijeku sepse (OKA i sur., 1996). Čini se kako je golem protuupalni odgovor zaslužan za post-traumatsku imunosupresiju sa velikom prijemljivošću na infekcije i komplikacije vezane uz sepsu (BONE i SIR ISAAC NEWTON, 1996). Ovakav imunološki odgovor naziva se kompenzatorni sindrom protuupalnog odgovora (CARS engl. *compensatory anti-inflammatory response syndrome*), što podržava podatak kako se već nekoliko sati nakon traume u serumu ozlijeđenog pacijenta detektira IL-10 (NEIDHARAT i sur., 1997). Imunološki odgovor domaćina pokušava uspostaviti ravnotežu između SIRS-a i CARS-a, sa jedne strane izazivajući mehanizme reparacije i onemogućavanjem ulaska odnosno preopterećenje mikroorganizmima, a sa druge strane izbjegavajući auto-agresivnu upalu sa sekundarnim oštećenjem tkiva i posljedičnom prijemljivošću na infekciju. Ovakvi mješoviti upalni mehanizmi nazivaju se sindromom miješanog antagonističkog odgovora (MARS engl. *mixed antagonistic response syndrome*) (BONE i SIR ISAAC NEWTON, 2005).

2.3.4. Proteaze, oksidativni stres, kapilarno „curenje“

Polimorfonuklearni leukociti i tkivni makrofagi odgovorni su za fagocitozu mikroorganizama i staničnog detritusa. Unatoč pozitivnom učinku PMNL, njihovo djelovanje ima dvije strane. Osim fagocitoze mikroorganizama i propalog staničnog tkiva, oni mogu potaknuti sekundarno oštećenje tkiva i organa degranulacijom proteaza (elastaze, metaloproteina) te stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala (oksidativni stres). Elastaze kao proteolitički enzimi mogu razgraditi većinu proteina ekstracelularnog matriksa kao i proteine plazme posredovanjem endogenih proteaza inhibitora (PI) kao što su α1 antitripsin, i α2 makroglobulin.

Oksidativno oštećenje stanica uključuje modifikaciju staničnih makromolekula reaktivnim kisikovim metabolitima što često može rezultirati smrću stanice. Superoksidni anioni nastaju posredovanjem NADPH- oksidaze (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat- oksidaze) koju pak aktiviraju proupalni citokini, metaboliti arahidonske kiseline, komplement i bakterijski

produkti (WINTERBOURN i sur., 2000). U Haber- Weiss reakciji superoksidni anioni se reduciraju u vodikov peroksid (H_2O_2). Vodikov peroksid je supstrat iz kojeg nastaje visoko toksična i baktericidna hipoklorna kiselina (HOCL). Nakupljeni vodikov peroksid u Fenton-ovoj reakciji daje najopasniji kisikov derivat hidroksilni slobodni radikal. Slobodni hidroksilni radikali svoje štetno djelovanje ispoljavaju u poticanju peroksidacije lipida, čime dolazi do raspadanja stanične membrane pogođene stanice te oštećenjem DNA endotelnih i parenhimskih stanica. Nadalje njihovo se štetno djelovanje očituje i u tome što zajedno sa hipoklornom kiselinom aktiviraju limfocite na oslobađanje proteaza i kolagenaza te inaktiviraju proteaza- inhibitore (PI). U patogenezu „traumom potaknuto oštećenje tkiva“ uključeni su i reaktivni metaboliti dušika (RNS- *reactive nitrogen species*) (LAROUX i sur., 2001). Dušikov oksid (NO), koji uzrokuje vazodilataciju, nastaje iz aminokiseline L-arginina odnosno u endotelnim stanicama. Rezultat vaskularne disfunkcije uzrokovane reaktivnim metabolitima kisika i dušik oksidom su generalizirani edemi koji se klinički očituju kao „sindrom kapilarnog curenja“ sa poremećajima u prehrani i metaboličkoj razmjeni, oticanju stanica te staničnoj disfunkciji (LAROUX i sur., 2001).

2.3.5. Poremećaji mikrocirkulacije

Mikrocirkulacija, kao važna funkcionalna jedinica, sastoji se od terminalnih arteriola, kapilara i venula. Važna je u regulaciji prehrane i metaboličke izmjene u tkivima i organima. Poremećaji u mikrocirkulaciji do kojih dolazi tijekom hemoragijskog šoka i sustavne upale primarno su posljedica simpatičko- adrenalnog odgovora uslijed kojeg dolazi do vazokonstrikcije arteriola i venula. Međutim kroz smanjeni učinak katekolamina na arteriole, može se uočiti smanjeni kapilarni protok sa povećanim hidrostatskim tlakom. Ova promjena u mikrocirkulaciji, u kombinaciji sa djelovanjem citokina i „kapilarnim curenjem“ koje je posredovano dušik oksidom (NO) odgovorni su za nastanak sekundarne hipovolemije i hemokoncentracije sa nakupljanjem eritrocita i trombocita. Uslijed agregacije eritrocita i trombocita dolazi do začepjenja mikrocirkulacije sa posljedičnom neuspjehom transkapilarnom razmjernom. Budući da u stanicama nedostaje kisika, a ujedno se nakupljaju i produkti metabolizma (skrivena acidoza), stanice i tkiva bivaju oštećeni. Osim toga, NO (vazodilatator) i endotelin (uzrokuje vazokonstrikciju) dodatno izazivaju „za šok specifičnu promjenu u mikrocirkulaciji“ sa posljedičnim skretanjem (*shunting*) mikrocirkulacije u organima i tkivima te time dodatno pojačavaju oštećenje stanica, tkiva i organa (BATEMAN i sur., 2003).

2.3.6. Ishemija i reperfuzijska ozljeda

Sistemna hipoksemija i hipotenzija, lokalna hipoperfuzija uzrokovana kontuzijama, laceracijama, te ozljedama krvožilja, vode u nedostatak kisika u endotelu, parenhimu te stanicama imunološkog sustava koji takve promjene pokušavaju kompenzirati intracelularnom degradacijom APT-a (adenozin trifosfat) u AMP (adenozin monofosfat). Posljedično staničnoj potrošnji ATP- dolazi do porasta unutarstaničnog Na^{2+} , bubrenja stanice ali i do promjene u permeabilnosti stanične membrane uslijed promjena u „energiji ovisnoj“ Na/ K ATP-aznoj pumpi. Nadalje, deficit ATP-a utječe na povećanje citosolnog Ca^{2+} sa metaboličkim utjecajem na razinu glukoze, proteina, oslobađanje neurotransmitera i hormona, sa aktivacijom enzima

kao što su fosfolipaze, proteaze i endonukleaze. Opisani slijed događaja uzrokuje dezintegraciju stanične membrane sa oštećenjem DNA. Navedena ireverzibilna stanična oštećenja (apoptoza i nekroza) nastala kao posljedica manjka energije, uočavaju se u produljenih, dugotrajnih krvarenja i u slučajevima nedetektiranih ozljeda krvnih žila.

Reperfuzijska ozljeda, kao posljedica sekundarnih oštećenja organa i tkiva, javlja se uslijed nakupljanja hipoksantina koji se u nizu metaboličkih reakcija razgradi u mokraćnu kiselinu koja reagira sa slobodnim kisikom u stanici. Produkti ovakvog metabolizma su vodikov peroksid (H_2O_2) i hidroksilni ion (OH^-). Navedeni spojevi utječu na homeostazu stanice i unutarstanične koncentracije Ca^{2+} . Potiču peroksidaciju lipida stanične membrane i dezintegraciju DNA sa posljedičnom apoptozom odnosno nekrozom zahvaćenih stanica (endotelnih, parenhimskih, i stanica imunološkog sustava) (KONG i sur., 1998).

2.3.7. Neuroendokrini odgovor i promjene u metabolizmu

Stres, strah, i bol zajedno sa upalnim medijatorima predstavljaju aferentne signale hipotalamusu. Primarnu (uzrokovanu krvarenjem) i sekundarnu (kapilarno curenje) hipovolemiju registriraju aortalni i/ili karotidni baroreceptori pokretanjem simpato-adrenalnog odgovora te juksta- glomerularni aparat sa aktivacijom renin- angiotenzin sustava (HILL i HILL, 1998). Simpatikus i nadbubrežna žlijezda važni su u primanju i odgovoru na podražaje kardiovaskularnog, dišnog i metaboličkog sustava u cilju održavanja homeostaze. U neuroendokrinom odgovoru sudjeluju i kemoreceptori za acidozu, hiperkapniju, hipoksemiju, hipoglikemiju, te termoreceptori, koji se nalaze u središnjem živčanom sustavu. Angiotenzin svoje vazokonstriktorsko djelovanje dužuje bubrežnom zadržavanju natrija i tekućine, a osim navedenoga potiče i lučenje aldosterona. Aldosteron djeluje na bubrežnu resorpciju potičući zadržavanje natrija i vode. Također stimulira i minutni volumen srca povećavajući srčane kontrakcije preko Frank- Starlingovog mehanizma. Posljedično tome povisuje se krvni tlak povećavanjem perifernog vaskularnog otpora (vazokonstrikcijom arteriola) sa centralizacijom krvi u vitalne organe (srce i mozak) te smanjenjem perfuzije kroz probavne organe, bubrege te mišiće. Okidači kao što su bol, stres, strah djeluju na hipotalamus koji oslobađa CRH (kortikotropni- *releasing* hormon) koji djeluje na adenohipofizu (prednji režanj hipofize) koja kao odgovor na podražaj luči ACTH (kortikotropin, adrenokortikotropni hormon). Kortikotropin djeluje na koru nadbubrežne žlijezde i potiču lučenje glukokortikoida (kortizol) odnosno mineralokortikoida (aldosteron). Glukokortikoidi imaju višestruko djelovanje na metabolizam: potiču jetrenu glukoneogenezu i glikolizu, sprječavaju sintezu proteina, povećavaju razgradnju proteina u mišićima te potiču mobilizaciju slobodnih masnih kiselina (lipolizu). Kortizol ima učinke i na imunološki sustav na način da ograničava upalno djelovanje mononukleara te potiskuje stvaranje protutijela. Katekolamini (adrenalin, noradrenalin i dopamin), u posttraumatskom periodu, utječu na metabolizam sa povećanjem potrošnje energije, poticanjem jetrene glikolize i glukoneogeneze (glukoza- laktat (Kori ciklus) i glukoza- alanin ciklus) kao i oslobađanje slobodnih masnih kiselina (HILL i HILL, 1998).

Hipoglikemija (≥ 200 mg/dL) neposredno nakon traume povezuje se sa značajno višom stopom infekcija i smrtnošću. Fiziološka regulacija inzulina u post-traumatskom razdoblju je narušena. Sekreciju inzulina djelomično suzbijaju katekolamini (posredovano α receptorima), dok je oslobađanje glukagona (β receptori) katekolaminima posredovana kompenzacija metabolizma sa ciljem dobivanja energije od glikogenolize i glukoneogeneze (HILL i HILL, 1998).

Unutarstanična (povišena) glukoza oksidira u piruvat koji redukcijom prelazi u laktat uzrokujući „stresnu laktat acidozu“. Povišenjem razine laktata u stanici, dolazi do lokalnog zakiseljavanja stanice i stanične hipoksije, a to potpomaže sistemnu povišenu razinu laktata uslijed razvoja metaboličke acidoze. Obzirom na razinu laktata u ozlijeđenih pacijenata, mnoga istraživanja su zaključila da povišena razina laktata rano nakon traume upućuje na lošu prognozu i nepovoljan ishod (ABRAMSON i sur., 1993). Metabolički poremećaju nakon traume mogu se podijeliti u nekoliko faza (HILL i HILL, 2004). U početku, 24 sata oko traume uslijed šoka metabolizam je oskudan. Fazu šoka slijedi faza protoka, traje od nekoliko dana do 2 tjedna, u kojoj prevladavaju katabolične metaboličke reakcije. Posljednja faza je reparativna faza sa prelaskom iz kataboličnih na anaboličke reakcije metabolizma. U drugoj fazi sve zalihe energije (glukoza, mast odnosno masne kiseline te proteini) koriste se u odgovoru obrane organizma. Povećanje potrošnje energije doseže maksimum nakon 5-10 dana.

Valja spomenuti i glutamat kao neurotransmitter te važan metabolički supstrat u metaboličkim procesima enterocita i stanicama imunološkog sustava. Njegovo djelovanje očituje se u očuvanju imunološkog integriteta, a djelovanjem na crijevnu stijenku sprječava bakterijsku translokaciju u upalnim stanjima (HILL i HILL, 1998)

2.3.8. Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIC)

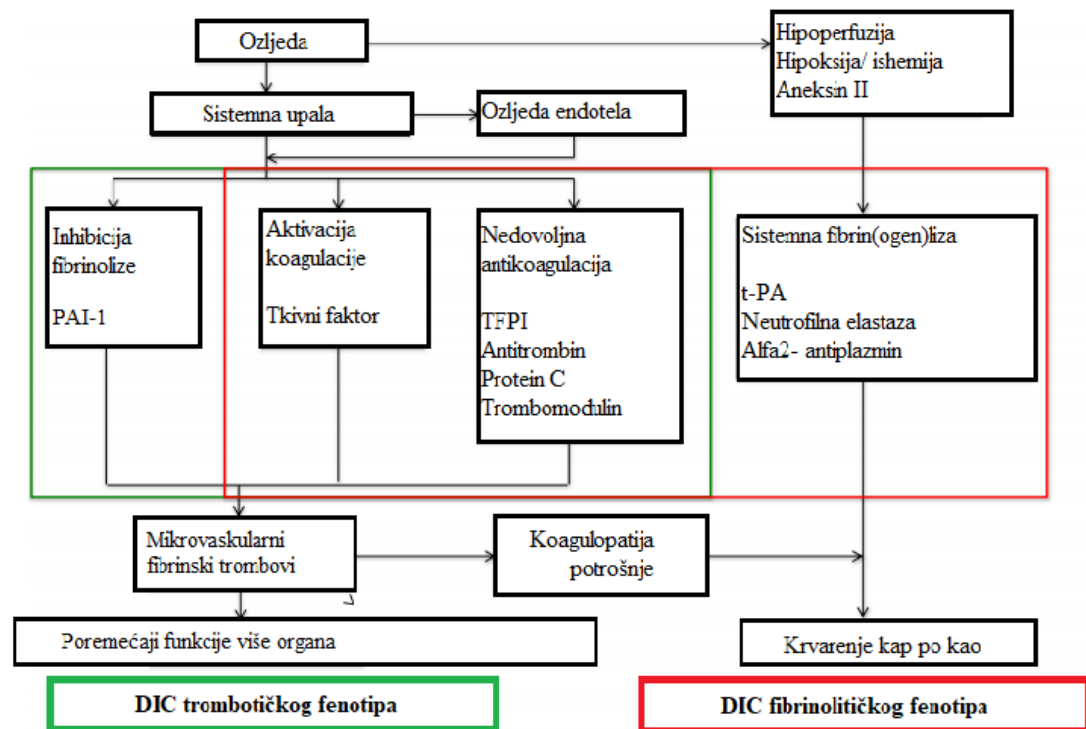
Prema definiciji diseminirana intravaskularna koagulopatija je stečeni sindrom različitih uzroka kojeg karakterizira intravaskularna aktivacija koagulacije sa gubitkom lokalizacije. Navedeni sindrom može nastati podrijetlom oštećenja mikrocirkulacije koje ukoliko je znatno može uzrokovati zatajenje organa (TAYLOR i sur., 2001). DIC je klinički sindrom koji uzrokuje hipokoagulaciju preko upale i hemostaze. Aktiviranjem koagulacije akumuliraju se trombin i fibrin što rezultira trombozom malih i srednjih krvnih žila. Spomenuti slijed događaja može biti uzrokom multiorganske disfunkcije organa. Diseminirano stvaranje trombina troši trombocite, faktore zgrušavanja te regulatorne faktore (antitrombin). Opisani sindrom javlja se u nekoliko faza: subkliničkoj fazi, fazi zatajenja organa te u „otvorenoj“ fazi odnosno krvarenju (GUILLAUMIN, 2019).

2.3.8.1. Fenotipi DIC-a

DIC možemo podijeliti na fibrinolitički (hemoragični) i antifibrinolitički (trombotički) fenotip. DIC u ranoj fazi traume pokazuje fibrinolitička svojstva što pridonosi obilnim krvarenjima, a navedeno upućuje na nepovoljnu prognozu. DIC u kasnijoj fazi traume pokazuje trombotička svojstva što predstavlja opasnost za razvoj MODS-a koji također može biti uzrokom lošeg ishoda traume. Zajednička aktivacija primarne i sekundarne fibrin(ogen)lize od strane tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) smatra se uzrokom diseminirane intravaskularne koagulopatije fibrinolitičkog fenotipa, dok plazminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) posreduje u razvoju DIC-e trombotičkog fenotipa. U DIC-u fibrinolitičkog fenotipa istodobno se odvija diseminirana intravaskularna koagulopatija i sistemna fibrin(ogen)liza (MAEGELE i sur., 2014). U patogenezu fibrin(ogen)lize u diseminiranoj intravaskularnoj koagulopatiji fibrinolitičkog fenotipa uključeni su i neutrofilni odnosno njihov enzim elastaza (HAYAKAWA i sur., 2011). Nakon pretrpljene traume može se razviti diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIC). Nakon početne faze u kojoj se pojačano stvara trombin

uz smanjenu fibrinolitičku kaskadu uočeni su intra- i ekstra-vaskularni ugrušci fibrina kao i povećana interakcija između endotelnih stanica i leukocita. Za razvoj difuznih krvarenja (hemoragijska dijateza) odgovorni su utrošeni faktori zgrušavanja (hipokoagulabilnost) uz disfunkciju trombocita (IDELL, 2003).

Slika 3. Dva fenotipa diseminirane intravaskularne koagulopatije (GANDO, 2009)



2.3.8.2. DIC kao koagulopatija potrošnje

DIC je prepoznat kao poremećaj potrošnje trombohemoragičnih procesa. Povećana proizvodnja trombina, koji se u fiziološkim uvjetima proizvodi lokalno na mjestu oštećenja krvne žile, očituje se u smanjenju vrijednosti trombocita, fibrinogena, F II, F VIII te F XIII. Kako je prije navedeno, trombin potiče oslobađanje t-PA iz endotela nakon čega slijedi stvaranje plazmina. Ukoliko se u cirkulaciji stvara nedovoljna količina plazmina doći će do degradacije fibrinogena, F V i F VIII. Navedeni nalazi potvrđuju brzu potrošnju čimbenika osjetljivih na trombin, a to su trombociti, fibrinogen te faktori F V, F VIII i F XIII. Potrošnja faktora koagulacije utječe na produljenje protrombinskog vremena (PT) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). U pacijenata u kojih je razvoj DIC-a potaknut traumom, neposredno nakon traume do nekoliko dana kasnije je uočen produljeni PT, što se odražava na FV, FII, FVII, FX kao i na smanjenje fibrinogena. U istih pacijenata u istom vremenskom periodu je također utvrđeno produljeno aPTT vrijeme što se odražava na smanjenje vrijednosti faktora V, VIII i fibrinogena. Smatra se da je temeljni princip razvoja DIC-a potrošnja faktora koagulacije, osobito FV i FVII (MCKAY, 1969).

2.3.8.3. ATC ili DIC

Parametri za preciziranje ATC od DIC-a, koje su naveli neki od autora u humanoj literaturi, uključuju: raniji početak djelovanja, smanjeno stvaranje mikro tromba, nedostatnu povezanost sa faktorom zgrušavanja i izazivanjem koagulopatije. Uz spomenuto autori navode i oskudnu koncentraciju trombocita unatoč prisutnosti značajnije koagulopatije (FRITH i sur., 2010). Učinci na koncentraciju fibrinogena variraju između različitih istraživanja. Neki navode kako su koncentracije fibrinogena pošteđene (FRITH i BROHI, 2010), dok ostale pokazuju značajno smanjenje fibrinogena u cirkulaciji (JOHANSSON i sur., 2011). Za identifikaciju pacijenata sa otvorenom diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom implementiran je ISTH sustav bodovanja (*International Society of Thrombosis and Hemostasis*) (Tablica 2).

Tablica 2. Bodovanje DIC-a prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (*ISTH*) (JOHANSSON i sur., 2011)

Procjena rizika: ima li pacijent inherentni poremećaj (sepsu, traumatu, akušerski zahvat) kompatibilan sa DIC-om?
Testovi koagulacije: a. Broj trombocita ($\times 10^9/L$) $>100 = 0$ bodova >50 do $<100 = 1$ bod $<50 = 2$ boda b. Povišeni markeri koji se odnose na fibrin (D-dimeri ili razgradni produkti fibrina) Nema povišenja = 0 bodova Umjereno povišenje = 2 boda Znatno povišenje = 3 boda c. Fibrinogen (g/L) $>1 = 0$ bodova $<1 = 1$ bod d. Produljeno protrombinsko vrijeme (PT) ili INR PT (u sekundama) $< 3 = 0$ bodova $>3, < 6 = 1$ bod $>6 = 2$ boda INR: > 2.3 (2 boda), 1.4 do 2.3 (1 bod)
Ukupni rezultat: Veći od, odnosno jednako 5 = kompatibilno sa otvorenim DIC-om, svakodnevno ponavljanje bodovanja Manje od 5 = sugerira <i>non-overt</i> DIC

2.3.9. Sindrom višestruke disfunkcije organa (MODS)

Razvoj fiziološke i sisteme upale nakon traume sa zatajenjem obrambenog sustava domaćina povezan je sa nepovratnim oštećenjem organa i visokom stopom smrtnosti. Takva upala može se opisati kao preopterećenje primarnih i sekundarnih inzulta sa neravnotežom između proupalnih i protuupalnih medijatora (MALONE i sur., 2001). Oštećenje endotela stanica, disfunkcija vaskularne permeabilnosti sa kapilarnim curenjem, poremetnje u mikrocirkulaciji sa staničnom hipoksijom te naposljetku apoptozom i nekrozom zahvaćenih stanica, tkiva i parenhima, sudjeluje u višestrukom zakazivanju funkcije organa (MODS, engl. *multiple organ dysfunction failure*) odnosno zatajenju više organa (MOF, engl. *multiple organ failure*). Ovisno o mogućim primarnim i sekundarnim uzrocima, MODS se može podijeliti na rani (primarni) odnosno kasni (sekundarni). Primjeri ranog MODS-a: primarni edem mozga uslijed traume glave, odnosno primarni akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) nakon ozljede prsnog koša. Klinički se sekundarni MODS ispoljava ovisno o tome koji je organ zahvaćen. Shodno tome, postoji više načina bodovanja za opisivanje disfunkciju 7 različitih sustava (dišni, kardiovaskularni, bubrežni, jetreni, probavni, krvožilni, i središnji živčani sustav): MOF sustav (*Goris score*), MODS sustav (*Marshall score*) ili SOFA (*sequential organ failure assessment*).

2.4. KLINIČKA SLIKA

Šok kao posljedica krvarenja česta je komplikacija traumatskih ozljeda. Hipovolemijski odnosno hemoragijski šok nastaje zbog smanjenja ukupnog volumena krvi. Podrazumijeva stanje hipoperfuzije organa uslijed kojeg dolazi do oštećenja stanica i njihove smrti. Opisana su tri klinička stadija šoka: kompenzacijski stadij, rani dekompenzacijski i dekompenzacijski stadij (MATIČIĆ i VNUK, 2010). Klinički znakovi kompenzacijskog šoka su: tahikardija, tahipneja, zažarene sluznice, ubrzano vrijeme ponovnog punjenja kapilara, normalni ili povišeni krvni tlak, a periferni puls je oslabljen i brz. Ekstremiteti i uške su hladni i znojni (LEE, 2019). Klinički znakovi rane dekompenzacijske faze šoka su: tahikardija, hipotenzija, blijede vidljive sluznice, produženo vrijeme ponovnog punjenja kapilara, normalni ili smanjeni pulsni tlak te hipotermija. Klinički znakovi dekompenzacijskog šoka su: bradikardija, blijede odnosno cijanotične sluznice, slab ili odsutan puls, jaka hipotermija, anurija te koma. Ovisno o tipu krvarenja (unutarnje ili vanjsko), stupnju i akutnosti istoga, pacijenti mogu iskazivati prethodno navedene simptome šoka. Također se mogu javiti sistemni znakovi anemije i hipoproteinemije.

Također česta komplikacija koja se javlja je i diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIC). U stanjima u kojima se sistemna upala nadvlada velikim oštećenjem tkiva i hipoperfuzijom, dolazi do razvoja DIC-a. U krvarenju se aktivira kaskada koagulacije koju karakterizira koagulopatija potrošnje, dolazi do nedostatne kontrole zgrušavanja te povećane fibrin(ogen)olize. Uslijed pojačanog stvaranje i aktivacije krvnih ugrušaka oštećuje se endotel mikrocirkulacije. U stanju DIC-a krv se može pojačano grušati i stvarati mikro trombe (hiperkoagulacija) odnosno uslijed potrošne koagulopatije mogućnost zgrušavanja je smanjena (hipokoagulacija) (TAYLOR i sur., 2001). Klinički znaci DIC-a uključuju: krvarenje iz nosa, krv u oku, petehije, ekhimoze, ubrzani srčani otkucaji, otežano disanje, ubrzano disanje te abnormalno krvarenje iz tjelesnih otvora (LEE, 2019). Kombinacija traume i reperfuzijske

ozljede može uzrokovati sindrom višestruke disfunkcije organa (MODS). Progresivnom disfunkcijom dva ili više organa posljedično je ugrožen pacijentov život. Može biti zahvaćen bilo koji organski sustav, ali najčešće pogođeni organ su pluća. Uslijed kapilarne propusnosti stradaju alveole, a kao posljedica se javlja hipoksija. Početna akutna ozljeda pluća (ALI- *acute lung injury*) može napredovati u teško stanje akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). ALI i ARDS kao sindrom difuznog upalnog oštećenja pluća i povećane permeabilnosti krvnih žila, razlikuju se u težini hipoksemije. Posljedično sistemnoj ili plućnoj upali dolazi do kolapsa ventilacijskog prostora te nesklada između ventilacije i perfuzije. Pluća otvrdnu uz gubitak popustljivosti, a razvije se i plućna hipertenzija (GANDO, 2009). Do oštećenja bubrega dolazi kod smanjenja bubrežne perfuzije. Posljedica smanjenog protoka tekućine kroz bubrežne tubule je akutna tubularna nekroza te bubrežna insuficijencija koja se klinički manifestira oligurijom te progresivnim porastom serumskog kreatinina. U srcu smanjeni koronarni protok u kombinaciji sa posrednicima upale (TNF i IL-1) uzrokuju smanjenje kontraktilnosti, pogoršava popustljivost miokarda te smanjuje aktivnost β receptora. Kao posljedica navedenog slijeda događaja smanji se minutni volumen što za posljedicu ima *circulus viciosus* koji može kulminirati egzodusom (GUILLAUMIN, 2009). U probavnom sustavu mogu se razviti ileus te submukozno krvarenje. Hipoperfuzija jetre može biti uzrokom hepatocelularne nekroze (žarišne ili proširene), povišenja transaminaza te pada faktora koagulacije (GANDO i sur, 2011).

2.5. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA AKUTNE TRAUMATSKE KOAGULOPATIJE

Podatci dobiveni iz humane medicine, pokazuju da 10-25% bolesnika sa traumom doživi ATC koja se očituje u produljenom krvarenju, odnosno produživanju napora zaustavljanja krvarenja, promicanju sepse te povećava smrtnost za 4 puta. Činjenica da je akutna traumatska koagulopatija dinamične prirode i progresivnog karaktera kroz različite faze koagulopatije, predstavlja izazov za brzo i učinkovito otkrivanje ATC-e. Osim toga mora se razmotriti kako svaka faza ove dinamične koagulopatije može zahtijevati svojstveno različite krvne proizvode sa ciljem smanjenja trenutne koagulopatije (JOHANSSON i sur., 2011).

Da bi se suzbili učinci ATC i povećala stopa preživljavanja, neophodno je biti u mogućnosti:

1. Identificirati akutnu traumatsku koagulopatiju u prvom satu od trijaže pacijenta,
2. Uspostaviti ciljanu terapiju odgovarajućim sredstvima koja sadrže krv te sprječavaju daljnje aktualno krvarenje (LENZ i sur., 2007)

2.5.1. Tradicionalni testovi zgrušavanja

Jedno od glavnih ograničenja za procjenu prisutnosti akutne traumatske koagulopatije je nedostatak lako dostupnog dijagnostičkog testa koji je univerzalno prihvaćen, standardiziran i precizan. U ljudi se u dijagnosticiranju ATC-e koriste tradicionalni testovi zgrušavanja: protrombinsko vrijeme (PT), aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme (aPTT) i internacionalno normaliziran omjer (INR), te mjerenje koncentracije fibrinogena i broja trombocita. Budući se testovi mjere u jednom trenutku, oni nažalost ne odražavaju adekvatno

dinamiku koagulacije. Uz to, fibrinogen i broj trombocita daju samo apsolutne brojčane vrijednosti ali ne odražavaju funkcionalnu aktivnosti ovih entiteta.

Tablica 3: Češće korištene vrijednosti za definiranje akutne traumatske koagulopatije u ljudi uključuju (BOYSEN i sur., 2004):

aPTT /PT	Produljenje za 50%
INR	≥ 1.5
PT	>1.5
Fibrinogen	$< 1\text{g/L}$

U novijem, retrospektivnom istraživanju na ljudima zahvaćenim traumom, PT > 1.2 je predložen kao bolji marker za definiranje ATC-a budući predviđa potrebu za transfuzijom odnosno daje uvid u nepovoljan smrtni ishod (BROHI i sur., 2003). U veterinarskih pacijenata vrijednosti aPTT-a ili PT-a > 1.5 veće od prosjeka laboratorijskog referentnog intervala uobičajeno se koristi kao granična vrijednost za prisutnost značajne koagulopatije. Zbog svoje statične prirode i sposobnosti ocjenjivanja samo medijatora podrijetlom iz plazme i stanja hipokoagulabilnosti, aPTT i PT vrijednosti su bitno ograničavajuće u identifikaciji akutne traumatske koagulopatije.

2.5.2. Viskoelastični testovi

Viskoelastični testovi: tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastografija (ROTEM) su testovi koji procjenjuju sposobnost pacijentovog sustava za zgrušavanje, odnosno da na mjestu ozljede stvori ugrušak. Tradicionalni testovi zgrušavanja (PT, aPTT i INR) prestaju nakon tvorbe fibrina pa su stoga osjetljivi u identifikaciji hipokoagulacije. Sa druge strane viskoelastični testovi mogu detektirati sve sudionike kaskade zgrušavanja uključujući fibrinogenezu i fibrinolizu, te zahvaljujući tome mogu detektirati i hipokoagulaciju, hiperkoagulaciju kao i hiperfibrinolizu. Povećana upotreba viskoelastičnih testova povećala je razumijevanje fizioloških mehanizama kao i dinamiku akutne traumatske koagulopatije. Provedba viskoelastičnih testova na modelima ljudi i životinja, pokazala je da je ATC uglavnom problem sa čvrstoćom ugruška (koji može objasniti nedostatak osjetljivosti koju pružaju PT i aPTT) (HARTOG i sur., 2011). Nadalje, ispitivanja su akutnu traumatsku koagulopatiju opisala kao dinamičan i nepredvidiv entitet koji napreduje kroz stanja zgrušavanja, hiperkoagulacije, hipokoagulacije i hiperfibrinolize (DARLINGTON i sur., 2011). *In vivo* stanje koagulacije može u bilo kojem trenutku ovisiti i odražavati jačinu odnosno stupanj ozljede tkiva. Hess i sur. su u istraživanju ljudskih pacijenata zahvaćenih traumom utvrdili kako su PT i PT odnos (izračunato kao promatrano PT podijeljeno sa srednjom kontrolnom PT vrijednosti) bili blago produljeni u 30% pacijenata koji su bili identificirani sa akutnom traumatskom koagulopatijom. (HESS i sur., 2009). U istom istraživanju ROTEM vrijednosti dosljedno su otkrivale otprilike 40% smanjenja u amplitudi ugruška 5 minuta nakon početka mjerenja, zbog čega su autori ustvrdili ROTEM vrijednosti kao pouzdan i klinički koristan dijagnostički marker ATC. Različita stanja koagulopatije zahtijevaju različite derivate za transfuziju kako bi se koagulopatsko krvarenje, ako do njega dođe, uspješno suzbilo. Jedna od glavnih prednosti viskoelastičnih testova u odnosu na tradicionalne testove koagulacije je sposobnost otkrivanja hiperfibrinolize koja ima središnju ulogu u fenotipskoj ekspresiji ATC.

Dakle, ovi testovi mogu točno usmjeravati uvođenje odgovarajućih antifibrinolitika (traneksamska kiselina i aminokaprona) za koje se pokazalo da smanjuju rizik od smrti uslijed iskrvarenja kod određenih podskupina bolesnika sa traumom (MAEGELE i sur., 2011). Unatoč svojim prednostima, viskoelastični testovi nisu savršeni. Iako mogu razlikovati različita stanja u kaskadi zgrušavanja, i dalje imaju nedostatak u definiranju apsolutnog uzroka tih stanja. Uz to, TEG I ROTEM su *in vitro* testovi, koji nisu u mogućnosti uzeti u obzir i utjecaj endotela, te straha. Aktivirani faktori zgrušavanja (tkivni faktor, kaolin) koji se koriste u viskoelastičnim testovima dovode do stvaranja trombina i, prema tome, se ne oslanjaju samo na prisutnost aktiviranih trombocita za stvaranja trombina. U tom pogledu, TEG I ROTEM nisu adekvatni za otkrivanje inhibicije sredstava protiv zgrušavanja (NSPUL, inhibitori III a receptora) koji utječu na trombocitno nakupljanje. Usporedno sa tradicionalnim ispitivanjima zgrušavanja krvi, zahtjev za višim stupnjem tehničke stručnosti, opremljenosti, učestalosti održavanja i osiguranja kvalitete također ograničava široku upotrebu viskoelastičnih testova.

2.5.3. Kako postaviti dijagnozu ATC u veterinarskog pacijenta?

Nažalost nema standardnog, odobrenog testa odnosno indeksa predviđanja, niti u humanoj niti u veterinarskoj medicini, za pouzdano i/ili točno prepoznavanje akutne traumatske koagulopatije. Viskoelastični testovi (TEG i ROTEM) osjetljivi su za rano otkrivanje ATC, no većina veterinarskih klinika i stanica trenutno nema na raspolaganju pristup navedenim testovima. Zbog toga je postavljanje dijagnoze akutne traumatske koagulopatije u naših, veterinarskih, pacijenata poprilično izazovno. Može se temeljiti na kliničkoj prosudbi i intuiciji uzimajući u obzir pacijentovu povijest bolesti, stanja po dolasku u ambulantu kao i prema početnim laboratorijskim podacima (BD, koncentraciji laktata, krvni tlak, aPTT/PT). Uzimanjem podataka iz dostupne literature iz humane medicine, čini se razumnim kako bi sljedeći podaci bili vrlo sugestivni o prisutnosti ATC (Tablica 4).

Tablica 4. Podaci koji sugeriraju na prisutnost ATC (CHANG i sur.)

Povijest ozbiljne traume sa značajnim oštećenjem tkiva (penetrirajuća ili tupa ozljeda) uz prisutnost značajne tkivne hipoperfuzije	Krvi tlak <80 mmHg, ili MAP <60mm Hg BD > -6 mmol Laktat >5 mmol/ L
Prisutnost hemoragijskog šoka, krvarenja unutar šupljina (grudne, trbušne), i/ili spontana krvarenja na mjestu ozljede ili na mjestu ulaska katetera	
Viskoelastični testovi (TEG/ ROTEM) koji pokazuju trajno smanjenu čvrstoću ugruška <40% srednje referentne vrijednosti, ili produljeno tradicionalno ispitivanje zgrušavanja aPTT/ PT >1,5 puta više od laboratorijske srednje vrijednosti	

2.6. REANIMACIJSKE STRATEGIJE

2.6.1. Kontrola hemostaze

Rani i brzi pristup zaustavljanju krvarenja, jedan je od glavnih prioriteta prilikom sanacije hemoragijskog šoka. Međutim, navedeni pristup često je kompliciran i otežan zbog nepristupačnosti samom mjestu krvarenja. Krvarenja koja se nalaze na ekstremitetima, s druge strane, jednostavno su dostupna te se mogu provesti zahvati "rane hemostaze", kao što su kompresija, postavljanje hemostatskih povoja, sredstava ili čak podveza na proksimalnim arterijama. U pasa i mačaka, pod kompresijske rane spadaju rane koje se nalaze na ušima, ekstremitetima te na repu. Površinske rane na prsima, vratu, leđima, gornjim dijelovima ekstremiteta i perineumu, također spadaju u kompresibilnu hemoragijsku kategoriju, međutim, ovisno o veličini rane, rane na takvim mjestima često podliježu samo djelomičnoj kompresiji (GEERAEDTS i sur., 2009). Krvarenja koja nisu podložna kompresiji, obično potječu od laceracija ili poremećaja velikih organa ili krvnih žila koja u kratkom vremenu mogu dovesti do velikih krvarenja sa posljedičnom smrću. Ustanovljeno je u ljudi, da krvarenja u abdominalnu šupljinu, retroperitonealni prostor, pleuralnu šupljinu, gastrointestinalni sustav te u okolici fraktura, mogu u kratkom vremenu dovesti do razvoja hemoragijskog šoka. Glavni cilj, u pacijenata sa nekontroliranim krvarenjima koja nisu podložna kompresiji jest identifikacija lokalizacije krvarenja sa brzom intervencijom kako bi se umanjio gubitak krvi. Također je potrebno istovremeno održavati efektivni cirkulatorni volumen i hemodinamičku stabilnost. To se postiže ranom kirurškom intervencijom i sanacijom krvarenja, posebno u pacijenata u kojih krvarenje nije zaustavljeno kompresijskom metodom (ROSSAINT i sur., 2010). Na sreću, nisu sva nekompresibilna krvarenja opasna za život te ih je moguće sanirati medikamentoznom terapijom. Prema dosad navedenom, vidljivo je da u humanoj i veterinarskoj medicini i dalje postoje kontroverze što se tiče pristupa pacijentu sa traumatskim krvarenjem u tjelesne šupljine (npr. hemoperitoneum). Hoće li se pristupiti kirurškoj ili medikamentoznoj sanaciji ovisi o hemodinamskoj stabilnosti pacijenta, obimu krvarenja, dostupnosti osoblja te se osobito u veterinarskoj medicini ne smije izostaviti i financijski trošak. Međutim, CROCE i sur., su u svojoj studiji pokazali da je neoperativni pristup u pacijenata sa jetrenim krvarenjima, kao posljedica djelovanja tupe sile, siguran ukoliko se radilo o hemodinamički stabilnim pacijentima, a također se pokazalo da se javljalo manje komplikacija nego u pacijenata koji su podvrgnuti kirurškom tretmanu (CROCE i sur., 1995).

Pellagra i sur., su prikazali da je aplikacija vanjske abdominalne kompresije, sa pritiskom od 20-25mmHg /48 sati, pružila siguran i efektivan pristup u ljudi sa intraabdominalnim krvarenjem (PELLIGRA i SANDBERG., 1979). U psa sa umjetno induciranim hemoperitoneumom pokazalo se povećanje srčanog indexa, sporiji pad srednjeg arterijskog tlaka (engl. *Mean arterial pressure- MAP*), krvarenje i povećana stopa preživljavanja ukoliko im je abdominalni zavoj postavljen kao kontrapritisak, za razliku od pasa u koji se nije koristio taj model (McANULTY i SMITH, 1986). Međutim, ovakva tehnika hemostaze kontraindicirana je ukoliko postoji sumnja na dijafragmatsku herniju jer postoji mogućnost, kao posljedica pritiska na abdomen, da abdominalni organi budu potisnuti u prsnu šupljinu. Isto tako, ukoliko se nakon primjene vanjskog kontrapritiska, pacijent vrati u stanje šoka, indiciran je za kirurški tretman kako bi se postigla optimalna homeostaza i kako bi se stvorila prilika za preživljavanje pacijenta.

2.6.2. Tradicionalna tekućinska terapija

Tradicionalno se strategija nadilaženja hemoragijskog šoka temelji na nadomještanju velikih količina kristaloidnih tekućina kako bi se uspostavila normalna vaskularna hemodinamika. Obično, ovakav pristup uključuje omjer 3:1 izotoničnih kristaloidnih otopina za vrijeme krvarenja odnosno prije potpunog zaustavljanja krvarenja. Na životinjskim modelima, Reynolds je utvrdio veću stopu preživljavanja kada se 1mL izgubljene krvi nadomjesti sa 2mL fiziološke otopine (MILLHAM, 2010). Također, stopa preživljavanja dokazano je veća kada je ekstracelularni deficit tekućine brzo nadomješten velikim količinama balansirane otopine kao što je Ringer laktat u omjeru 3:1 (SHIRES, 1964). Također, Fogelman i Wilson su prikazali da su psi, u kojih je eksperimentalno izazvana hipotenzija, imali manju smrtnost kada su korišteni Ringer i krv za reanimaciju u komparaciji sa administracijom samo krvi (FOGELMAN i WILSON, 1960). Prema prije navedenom, treba uzeti u obzir da su svi eksperimenti provedeni u kontroliranim uvjetima, a budući se radilo o krvarenjima iz jednog izvora, rezultati se ne mogu u potpunosti odnositi na nekontrolirana krvarenja iz više izvora. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća brojni su dokazi pokazali da velike količine kristaloida ipak nisu bezopasne, odnosno neškodljive (LU YQ i sur., 2007). Naknadne analize i eksperimentalni modeli pokazali su kako velike količine tekućina mogu čak pojačati i ubrzati pojavu hemoragijskog šoka induciranog upalnim odgovorom (SOLOMONOV i sur., 2000). Ispitivanja traume i hemoragijskog šoka na modelima glodavaca (HOMMA i sur., 2005.) pokazala su da se kao najčešće posljedice nadoknade tekućine javljaju povećana propustljivost crijeva, neutrofilna sekvestracija u plućima, sistemna aktivacija neutrofila i smanjena eritrocitna deformabilnost a te se komplikacije nazivaju “*resuscitative injury*”. Interesantno je to da reanimacija sa omjerom 3:1 izotoničnih kristaloida (Ringer) u odnosu na izgubljenu krv daju najbolje rezultate odnosno najmanje se morfoloških i upalnih promjena javlja u plućima i crijevima (VEGA i sur., 2008). Istraživanjima se ustvrdilo da administracija velikih količina kristaloidnih tekućina pri akutnim nekontroliranim krvarenjima, često može dovesti do problema kao što su dodatno krvarenje i gubitak krvi, poremećaj vazokonstrikcije i povećana stopa smrtnosti usporedno sa odgođenom administracijom tekućina (KOWALENKO i sur., 1992). Tako su Hirshberg i sur., dokazali da administracijom 2L kristaloidnih tekućina u bolusu prije nastupa fiziološke hemostaze, dolazi do povećanog gubitka krvi i to sa 4% na 29% (HIRSHBERG i sur., 2006). Nadalje, takva je kristaloidna tekućina, primijenjena kao bolus brzinom od 0.2L/min, prolazno ispravila postojeću hipotenziju u pacijenata kod kojega je gubitak krvi bio 1.5L u 15 minuta, te se krvarenje i dalje nastavilo. Kao nastavak prije navedenog, izgleda da su takve velike količine i brzina primjene kristaloida, aktivirale ponovno krvarenje u pacijenata u kojih je počelo primarno zgrušavanje krvi (obično u prvih 30 minuta od ozljede). Prema dosad navedenom, Hirshberg je zaključio da administracija standardnih velikih količina kristaloidnih tekućina hipotenzivnim pacijentima sa postojećim krvarenjem ili tijekom inicijalne faze stvaranja ugruška, pruža malo koristi, a također administracija bolusa u ranoj fazi krvarenja odgađa hemostazu, dok u kasnijoj fazi potiče ponovno krvarenje. Kako je navedeno u prvom dijelu ovog rada, hemodilucija kao posljedica administracije velikih količina tekućina mijenja cjelokupnu sliku ATC-a te u svezi sa acidozom i hipotermijom pridonosi razvoju fenomena koji se referira kao “traumom inducirana koagulopatija”.

Glick i sur. su, na psećem splenektomiziranom modelu sa kontroliranim krvarenjem, promatrali promjene u hematokritu (Htc), protrombinskom vremenu, i broju trombocita. Cilj je uvidjeti razliku u promjenama nastalim kao posljedica administracije velikih količina tekućine (3:1

Ringer u odnosu na izgublenu krv) i malih količina tekućine (1:1 Ringera u odnosu na izgublenu krv). Akutno krvarenje (gubitak 30% ukupne krvi), dovelo je do brzog pada ukupnog hematokrita (Htc) (17% ispod donje granice) u roku od 15 minuta nakon krvarenja. Velike količine tekućine (3:1) uzrokovale su brži pad Htc, čak do 50% ispod donje granice, dok su male količine (1:1) dovele do pada od 24% ispod donje granice. Povrh toga, velike količine tekućine rezultirale su znatnijim i produženim protrombinskom vremenom i padom broja trombocita usporedno sa malim količinama nadoknađenih tekućina. Zanimljivo je također da je primjena velikih količina tekućina rezultirala natprosječnim povišenjem srčanog minutnog volumena, međutim taj učinak bio je prolazne naravi (otprilike 30 minuta) i ukupno gledano nije se javila razlika između dva pristupa na organe i ukupnu perfuziju (GLICK i sur., 2002). Iako su studije na različitim životinjskim modelima pokazale da velike količine kristaloida mogu kratkoročno pogodno djelovati na hemodinamiku, nedostatak vaskularne retencije zahtjeva neprekidnu administraciju velikih količina kako bi se održao srednji arterijski tlak, i takav protokol dovodi pacijenta u rizik prema razvoju intestinalnog edema, produženog krvarenja i produženog oporavka (LU YQ i sur., 2007).

2.6.3. Dopuštena hipotenzija

Dopuštena hipotenzija, odnosno hipotenzivna reanimacija, predstavlja termin koji se sve češće koristi u terapiji traumatskih pacijenata sa akutnim krvarenjima. Kako su brojna istraživanja pokazala da nadoknada velikih količina tekućina prilikom prebolničkog ili prije kirurškog tretmana često negativno djeluje na stopu preživljavanja (kako je prije navedeno), danas se sve češće možemo susresti sa smjernicama pristupa traumatskim pacijentima koje se odnose na "dopuštenu hipotenziju". Cilj takvog pristupa je postići i održati adekvatnu organsku perfuziju i oksigenaciju tkiva bez dodatnog gubitka krvi, na način koji dopušta stvaranje ugruška. Međutim 1994, Bickell i sur. prvi su preispitali takav tradicionalni pristup tekućinske terapije usporedbom tradicionalnog pristupa i odgođene administracije tekućina i to u 598 traumatskih pacijenata sa penetracijskim ozljedama prsa. Ta je studija predstavljala prekretnicu, i pacijentima je dana tekućinska terapija tek nakon potpune kirurške obrade. Kao rezultat gubitak krvi za vrijeme operacije je bio znatno manji, skraćeno je vrijeme hospitalizacije i smanjena je stopa smrtnosti, za razliku od tradicionalnog pristupa primjene velikih količina tekućine. Međutim, transfuzijske količine za vrijeme operacije nisu se razlikovale između dva navedena pristupa (BICKELL i sur., 1994) Također, posljednja istraživanja u pacijenata sa hemoragijskom šokom, pokazala su manji gubitak krvi, smanjenu hemodiluciju, acidemiju i staničnu ozljedu kada su korištene manje količine tekućinske terapije (LU YQ i sur., 2007). Istraživanje koje je proveo Maegele sa bazom od 17.200 pacijenta, također je pokazalo povezanost pojave koagulopatija u pacijenata koji su u prije bolničkom liječenju primali velike količine tekućinske terapije. Zaključeno je kako korištenje velikih količina tekućina za posljedicu ima veća pojavnost koagulopatija (MAEGELE i sur., 2007). U postojeće protokole za obradu traumatskih pacijenata, također su se počeli uvoditi hipotenzivni reanimacijski protokoli u određenih traumatskih pacijenata. Tako je i 2005 godine Američko društvo za srčane bolesti i kardioplumonolnu reanimaciju objavilo kako "kod penetracijskih ozljeda agresivna prije bolnička tekućinska terapija nije više preporučena budući će vjerojatno dovesti do povećanja srčanog tlaka i posljedičnog povećanog gubitka krvi, a također će morati biti odgođena i kirurška obrada pacijenta kako bi se zaustavilo krvarenje. Također, u ruralnim središtima gdje je put do bolnice dulji, cilj prebolničke reanimacije

tekućinskom terapijom je održavanje krvnog tlaka na 90mmHg.“ Izuzetak su ozljede glave gdje je ciljni tlak 100mmHg (MAEGELE i sur., 2007). Slično, početkom 2008 godine, *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) zagovara uravnoteženi pristup primjene tekućinske terapije. Strategija prihvaća određeni stupanj hipotenzije kako bi se uravnotežio primarni cilj (perfuzije organa) prema riziku ponovnog krvarenja do kojih može doći reanimiranjem u normotenzivnim stanjima. Nadalje smjernice ATLS dalje navode da hipotenzivna reanimacija ima određenu ulogu u pacijenata sa nekontroliranim krvarenjem. Međutim toj tvrdnji prethodi koncept „uravnoteženog“ reanimacijskog pristupa tekućinskom terapijom sa učestalim provjeravanjem stupnja perfuzije, a odložena reanimacija nije alternativa za konačnu kiruršku kontrolu krvarenja.

2.6.4. Optimalni krvni tlak za uspješnu hipotenzivnu reanimaciju

Kako bi se zadovoljila opskrba tkiva kisikom, smanjio gubitak krvi i smanjio mortalitet, istraživanjima se ustvrdilo da održavanje sistoličkog krvnog tlaka (SBP) na približno 90 mm Hg i srednjeg arterijskog tlaka (MAP) na 60 mmHg, do trenutka potpune kirurške hemostaze, daje nabolje rezultate u pacijenata sa nekontroliranim krvarenjem (SOLOMONOV i sur., 2000). Na psećem modelu, u kojeg je izazvano kontrolirano krvarenje, Friedman i sur., radili su procjenu optimalnog krvnog tlaka nakon administracije Ringer laktata kako bi se postigao MAP od 60 do 80 mmHg i administracije hidroksietil škroba kako bi se postigao MAP od 60 mmHg. Kao rezultat, koji i nije iznenađujući, u grupi pacijenata u kojih se koristio Ringer, pokazalo se kako su bile potrebne veće količine tekućine, a također su imali i veći gubitak krvi. Grupa u koje se koristio hidroksietil škrob kako bi se MAP dobio na 60 mmHg, bilo je potrebno manje tekućine, a također su se javili i manji gubici krvi, a kao posljedica i bolja oksigenacija tkiva i poboljšanje u koncentraciji laktata (FRIEDMAN i sur., 2003).

Nadalje, pitanje na koje je potrebno odgovoriti je koliko dugo se može primjenjivati dopuštena hipotenzija prije nego uzrokuje više štete nego koristi? 1950 ih, Carl Wiggers prikazao je na modelu psa sa krvarenjem da stanje ireverzibilnog šoka kao posljedica krvarenja i primjene hipotenzivne terapije tek nakon 3-4 sata postaje rizična. Odnosno 3-4 sata pri MAP-u od 50-60 mmHg, a pri tlaku od 30-40 mmHg već za 45 minuta postaje rizično za pacijenta (WIGGERS, 1950). Prema tome, navedena istraživanja pokazuju da kratki periodi (60-90min) dopuštene hipotenzije (MAP 50-60 mmHg ili SBP 80-90mmHg), ne stvaraju rizik za ireverzibilno oštećenje organa i smrt. Međutim, hipotenzija pri nižim vrijednostima (<50mmHg) ili pri duljim vremenskim periodima može biti više štetna nego korisna. Ovi nalazi u skladu su sa podacima i preporukama temeljenim na eksperimentalnim životinjskim modelima i pregledima studija iz humane medicine koji pokazuju da hipotenzivna reanimacija tijekom nekontroliranog krvarenja daje najviše prihvatljive rezultate ukoliko je postignuta potpuna hemostaza u kratkom vremenskom periodu (LU YQ i sur., 2007).

2.6.5. DCR (*Damage control resuscitation*)- „Reanimacija kontrole štete“

Između 1998. i 2001. Ured za pomorska istraživanja i Medicinski institut izdali su 3 konsenzusa koja sadrže optimalne preporuke u protokolu oživljavanja žrtvi borba. Analize navedenih preporuka usuglasile su kako je tekućinska terapija u velikim količinama štetna. U skladu sa preporukama Ureda za pomorska istraživanja Odbor za taktičku borbu (*US Military*

Committee on Tactical Combat Casualty Care) odlučio je primijeniti pristup „dopuštene hipotenzije“ kao dio reanimativne strategije (TCCC Guidelines, 2010). DCR je reanimativan, brz i sustavan pristup (unutar prvih 24-48 sati) čiji je cilj poništiti učinke hipotermije, acidoze i koagulopatije kako bi pacijent bio u najpovoljnijem stanju prije provedbe definitivnog oživljavanja odnosno kirurškog pristupa (DAVENPORT i KHAN, 2011). DCR uključuje izravno liječenje poremećaja koagulacije primjenom odgovarajućih omjera krvnih proizvoda uz primjenu ograničenih količina tekućinske terapije sa ciljem održavanja sistoličkog krvnog tlaka na 80-90 mmHg do zaustavljanja krvarenja. Uz navedeno DCR obuhvaća i ranu prevenciju i korekciju hipotermije, a upotreba pune krvi i krvnih proizvoda predstavljaju primarni izvor tekućinske terapije, dok se pretjerana upotreba izotoničnih kristaloida ukida. Preporuka za oživljavanje ljudi sa nekompresibilnim krvarenjem ili su u stanju šoka, podrazumijeva titriranje odgovarajućih krvnih proizvoda (ukoliko su dostupni) ili hipertonične fiziološke otopine kombinirane sa sintetskim koloidom u malim alikvotima od 250-500mL do poboljšanja mentalnog statusa pacijenta (ukoliko nema ozljede glave) odnosno do postizanja vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka na 80 mmHg odnosno srednjeg arterijskog tlaka oko 60 mmHg (ERTMER I sur., 2011). U veterinarskih pacijenata je primjena alikvota od 2-6mL/kg 7,5% hipertonične fiziološke otopine u kombinaciji sa sintetskim koloidom preporučena terapija u reanimaciji šoka (KYES i JOHNSON, 2011). Ukoliko se sumnja na traumatsku ozljedu mozga tada je preporuka održavati sistolički krvni tlak na 90 mmHg ili više (TCCC Guidelines, 2010). U uvjetima u kojima nisu dostupni uređaji za mjerenje tlaka (npr. bojišnica), poboljšanje mentalnog statusa i palpacija radijalnog pulsa se navode kao parametri za procjenu perfuzije u ljudi pogođenih traumom. Teoretski bi opipljivi radijalni puls kod ljudi trebao odgovarati vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od približno 80-85 mmHg (DUTTON, 2007). Shodno navedenom, u veterinarskih pacijenata potencijalno bi se moglo izjednačiti palpiranju perifernog (femoralnog) pulsa. Obzirom na varijabilnosti u fiziološkim odgovorima između pacijenata kao i sposobnosti liječnika u palpaciji i procjenjivanju kvaliteta pulsa, izravni odnos između pulsa i stvarne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka i srednjeg arterijskog tlaka mogu biti vrlo subjektivni i nepouzdana. Odsutnost palpabilnog dorzalnog pulsa kod psa ili mačke ne znači uvijek da je sistolički krvni tlak ispod 80 mmHg kao što niti njegova prisutnost ne osigurava vrijednost sistoličkog krvnog tlaka ≥ 80 mmHg. U humanih se pacijenata na upotrebu radijalnog pulsa, kao indikatora odgovarajućeg krvnog tlaka, primarno oslanja u terenskim situacijama kada tlakomjer nije dostupan (TCCC Guidelines, 2010). Slično navedenom, u veterinarskih pacijenata se poboljšanje u mentalnom statusu zajedno sa palpacijom femoralnog pulsa interpretira kao korisni reanimativni indikator u uvjetima kada uređaji za krvni tlak nisu dostupni.

U stanjima teških krvarenja potrebno je obnoviti dostavu kisika u tkiva što se postiže transfuzijom pune krvi ili krvnih proizvoda. U DCR-u obnova cirkulirajućeg volumena krvi odgađa se do obuzdavanja i zaustavljanja krvarenja. Za to vrijeme se obnavljanje hemodinamskih parametara postiže upotrebom svježije smrznute plazme (*FFP-fresh frozen plasma*) odnosno odgovarajućim omjerom krvnih proizvoda („hemostatsko oživljavanje“) (JOHANSSON i STENSALLE, 2010). Preporuke za transfuziju su u neprekidnom razvoju, od upotrebe pune krvi, modificiranih krvnih proizvoda, odnosno tekućine bez krvi (kristaloidi i sintetički koloidi) do trenutne terapije koja kombinira upotrebu pohranjenih komponenata krvi sa kristaloidima ili sintetičkim koloidima. Unatoč nedostatku dokaza koji podržavaju bolju stopu preživljavanja, terapija krvnim proizvodima je prevladala kao glavna terapija za zamjenu izgubljene krvi u humanih pacijenata (SPINELLA i HOLOCOMB, 2009). Retrospektivni

podatci dobiveni iz borbenih operacija u Afganistanu i Iraku ukazuju na potencijalnu prednost upotrebe svježe plazme kao primarnu reanimacijsku tekućinsku terapiju hemoragičnog šoka, u odnosu na uskladištene krvne proizvode odnosno sintetske tekućine (kristaloide i koloide) (SPINELLA, 2008). Slično komparativnoj studiji provedenoj na psima sa hemoragičnim šokom koji su oživljeni jednom od sljedećih strategija: autolognom krvi, fiziološkom otopinom, Hespanom, Oxyglobinom ili vazopresinom. Iako su sve strategije tekućinske terapije poboljšale sistemnu hemodinamsku funkciju, krv je bila jedina koja je parametre vratila u normalne osnovne vrijednosti. Dok pohranjeni krvni proizvodi pružaju logističku prednost i omogućavaju korekciju specifičnih hemostatskih deficita, nažalost nisu konzistentni u poboljšanju oksigenacije tkiva niti poboljšavaju stopu preživljavanja (PRITTIE, 2010). Naime, regulatorni standard za pohranjene eritrocite nalaže kako 75-80% „pretočenih“ eritrocita ostaje u cirkulaciji tijekom prva 24 sata od transfuzije, ali ne određuje mogućnost preostalih eritrocita za adekvatan transport kisika u mikrocirkulaciju i tkiva. Kao jedan od razloga navedenog nedostatka može biti niska koncentracija 2,3-difosfoglicerata zbog čega poraste afinitet za kisik odnosno poraste vezivanje za hemoglobin, što je poznata lezija pohranjenih eritrocita (ZIMRIN i HESS, 2009). Drugi razlog je posljedica oštećenja mikrocirkulacije uslijed povećane osmotske krhkosti eritrocita, njihovog promijenjenog oblika, smanjene eritrocitne membranske deformabilnosti, te povećano oštećenje eritrocitne membrane do kojeg dolazi tijekom skladištenja. U usporedbi sa sličnim volumenima transfuzije svježom punom krvi (FWB-*fresh whole blood*) broj kapilara kojima cirkuliraju prolazni eritrociti po jedinici volumena tkiva kao i funkcionalna gustoća kapilara (FCD-*functional capillary density*) se značajno smanjuju kod transfuzije pohranjenim proizvodima. Navedena komplikacija se također javlja i kod oživljavanja upotrebom kristaloide i koloida (TSAI i sur., 2010). Ovisno o količini, broju „pretočenih“ jedinica te duljini skladištenja, uskladišteni krvni proizvodi povezuju se sa povećanom smrtnošću i pobolom. Uz to, primjena komponenti krvnih proizvoda također može predstavljati rizik od pogoršanja već prisutne anemije, trombocitopenije ili koagulopatije u usporedbi sa svježom krvi (FWB) (SPINELLA, 2009). Ukratko, uskladišteni proizvodi induciraju proupalne i imunosupresivne učinke, smanjuju sposobnost eritrocita za transport kisika te smanjuju funkcionalnu gustoću kapilara i protok kroz mikrocirkulaciju. Navedene komplikacije mogu se ublažiti transfuzijom svježe pune krvi (FWB) (PRITTIE, 2010) Usprkos navedenom, iako upotreba uskladištenih eritrocita umanjuje mikrovaskularni protok, u odnosu na kristaloide i koloide polučuju bolji učinak na funkcionalnu gustoću kapilara (FCD) (TSAI i sur., 2010). Cjelokupno gledano, iako klinička ispitivanja podržavaju dokaz da je svježa puna krv najučinkovitija reanimativna tekućina, njena upotreba će i dalje biti ograničena budući nije uvijek trenutno dostupna. Stoga se terapija komponentama krvnih proizvoda i dalje koristi kao primarna reanimativna tekućina za terapiju hemoragičnog šoka u ljudi (SPINELLA, 2008). Strategija reanimacije za humane pacijente, koja se ne navodi često u literaturi, je upotreba autotransfuzije (autologna transfuzija) odnosno sakupljanje i re- infuzija pacijentove krvi. Ova tehnika može spasiti život pacijentima koji gube velike količine krvi unutarnjim krvarenjem (npr. u grudnu ili prsnu šupljinu) osobito ukoliko svježa puna krv ili uskladišteni krvni proizvodi nisu odmah dostupni. Ostale prednosti navedene transfuzije uključuju krvnu kompatibilnosti, smanjene nuspojave koje mogu pratiti transfuziju kao i nedostatak prijenosa zaraznih bolesti. Krv se, ovisno o veličini pacijenta, može skupiti aseptično u sterilnu špricu odnosno komercijalno pripremljenu transfuzijsku vreću. Krv prikupljena od kroničnog krvarenja (npr. > 24 sata) u tjelesnu šupljinu došla je u kontakt sa seroznim površinama te se ne smije koristiti u navedene svrhe zbog prisutnosti proupalnih medijatora, mikroagregata

leukocita i lize eritrocita. Navedeni elementi precipitirali bi sistemnu upalnu reakciju i potencirali diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju. Međutim u po život opasnim situacijama korist od neposredne podrške za kisik može nadmašiti rizik u slučajevima kada nijedan drugi krvni proizvod nije odmah dostupan. Kao i kod svake transfuzije, autotransfuzirana krv trebala bi se uvijek davati ili kroz set za davanje krvi ili putem linijskog filtra. Komplikacije koje se povezuju uz autotransfuziju mogu uključivati hemolizu, bakterijsku kontaminaciju, koagulopatiju, trombocitopeniju te mikroemboliju. Trenutna preporuka za „hemostatsku reanimaciju“ u humanih pacijenata cilja vrijednosti hemoglobina između 7 i 9 mg/dL, a broj trombocita iznad $50 \times 10^9 /L$ odnosno iznad $100 \times 10^9 /L$ ukoliko se radi o ozljedi glave/mozga (MAEGELE i sur., 2011). Ukoliko je koncentracija fibrinogena $<100-150$ mg/dL ili kada viskoelastični testovi sugeriraju niske vrijednosti fibrinogena, treba razmotriti upotrebu krioprecipitata. Kao prihvatljiv nadomjestak za punu krv, za sprječavanje koagulopatije hemodilucije te suzbijanje potrošne koagulopatije, neki autori zagovaraju kombiniranu terapiju komponentama krvi u omjeru 1:1:1, i to pRBC (*Packed Red Blood Cells*): svježa smrznuta plazma (FFP-*fresh frozen plasma*): trombociti (MAEGELE i sur., 2011). Maegele i sur. pokazali su poboljšanu stopu preživljavanja ranom primjenom visokih FFP: pRBC omjera (MAEGELE i sur., 2011). Zanimljivo je kako zagovornici hipoteze o aktiviranom proteinu C tvrde da bi primjena svježije smrznute plazme mogla potencirati ATC upravo davanjem više supstrata za stvaranje trombina. Terapijska intervencija u veterini uglavnom se ekstrapolira iz humane medicine.

Humani pacijenti koji su pretrpjeli hemoragični šok, a također imaju i ATC, najčešće zahtijevaju masivne transfuzije. Masivna transfuzija, općenito, definira se kao transfuzija pune krvi ili krvnih komponenata volumenu većem od procijenjene količine krvi pacijenta u roku od 24 sata, zatim polovinu procijenjene pacijentovog volumena krvi u 3 sata, ili kao zamjena 150% pacijentovog volumena krvi nezavisno o vremenu. U ljudi se masivna transfuzija definira kao transfuzija 10 ili više jedinica eritrocita unutar 24 sata. U humanoj medicini odnosno traumatološkim centrima uvedeni su sustavi bodovanja koji uključuju kliničke parametre (srčane otkucaje, krvni tlak), kao i laboratorijska ispitivanja (laktat, bazni deficit, koncentraciju hemoglobina, aktivirano djelomično tromboplastinsko vrijeme i viskoelastične testove), kako bi pacijenti koji zahtijevaju masovnu transfuziju bili rano prepoznati (SPINELLA i HOLOCOMB, 2009). Trenutne studije su pokazale kako dosljedna provedba i pridržavanje protokola standardizirane masivne transfuzije dovodi do smanjene upotrebe krvnih komponenti i višestrukog zatajivanja organa kao i do poboljšanja ukupnog ishoda bez obzira na omjer kombiniranih krvnih proizvoda uporabljenih u masovnoj transfuziji (JOHANSSON i STENSBALLE, 2010). U retrospektivnoj analizi koja je obuhvaćala 15 pasa Jutkowitz i sur. su prikazali da se masivna transfuzija može uspješno koristiti kod značajnih anemija različitih uzroka (npr. akutni gubitak krvi, hemoliza, koagulopatija). Kod svih pasa zabilježene su dvije nepravilnosti: nisko ionizirani kalcij i progresivna trombocitopenija. U 3 od 15 pasa uočeno je produženje aPTT i PT, dok su nepovoljne transfuzijske reakcije (prolazna groznica, povraćanje, edem lica i odgođena hemoliza) zabilježene u 6 od 15 pasa. Do otpusta je preživjelo 4 pasa, a autori su pretpostavili da je visoka stopa smrtnosti najvjerojatnije posljedica temeljne bolesti a ne štetnih učinaka odnosno komplikacija transfuzije (JUTKOWITZ i sur., 2002). Zaključno, retrospektivne analize prikazale su dobit primjene DCR-a na stopu preživljavanja u usporedbi sa pacijentima koji su liječeni tradicionalnim reanimativnim pristupom.

2.6.6. DSC (*damage surgey control*)- Hitno kirurško zbrinjavanje

DCS je kirurška intervencija sa ciljem brzog inicijalnog zaustavljanja krvarenja i kontaminacije uz pokušaj smanjenja pogoršavajućih učinaka acidoze i hipotermije. Ubrzani kirurški zahvat (<1h) pruža prednost preživljavanja obzirom da se tjelesna toplina može izgubiti brzinom od približno 4-5°C/ h tijekom laparotomije i da se nepovratna ozljeda kao posljedica hipotermije može dogoditi nakon 60-90 minuta. DCS pruža troslojni pristup: početnu skraćenu operaciju za kontrolu krvarenja, intenzivnu njegu za ispravljanje fizioloških poremećaja (npr. acidoza, hipotermija, koagulopatija) i konačno kirurško saniranje ozljeda. Na primjer, DCS može uključivati kratku laparotomiju sa intraabdominalnim pakiranjem i privremenim zatvaranjem ukoliko izvor krvarenja nije lako pronađen. Nakon što je pacijent adekvatno reanimiran na odjelu intenzivne njege 24-72 sata kasnije slijedi ponovno kirurško otvaranje za konačni popravak. U osnovi, DCS slijedi teoriju „uđi i izađi“, gdje je preporučeno vrijeme kirurške intervencije manje od 1 sata. Prijavljene komplikacije DCS-a uključuju sindrom abdominalnog odjeljka, sepsu i sindrom disfunkcije više organa (BASHIR i ABU-ZIDAN, 2003). Hitno kirurško zbrinjavanje i DCR nisu zasebni entiteti već trebaju biti zajedno uključeni u „strategiju kontrole štete“.

2.6.7. Nesangvinalna tekućinska terapija

Nema apsolutnog dokaza iz kliničkih ispitivanja koja se tiču optimalnog reanimativnog tipa tekućine (kristaloidi nasuprot koloidima) (BOLDT, 2010). Santry i Alam su prikazali kako primjena Ringer laktata (sastavljenog od L-laktat izomera) djeluje manje imuno- inflamatorno u usporedbi sa racemičnom otopinom Ringer laktata i fiziološkom otopinom. Neпротеinski koloidi (hidroksi etil škrob, dekstran, i želatina), u usporedbi sa izotoničnim kristaloidima, značajno povećavaju i održavaju intravaskularni volumen uz primjenu manje količine infuzije. To postižu zahvaljujući poboljšanom onkotskom svojstvu zbog čega se dulje zadržavaju unutar krvnih žila. Osim navedenog, utječu na smanjenje kapilarnog curenja i stvaranja intersticijskog edema crijeva. Neпротеinski koloidi također poboljšavaju perfuziju mikrocirkulacije i crijeva te oksigenaciju kože. Nažalost, unatoč navedenim prednostima, kada se kao krajnja točna koristi ishod pacijenta, meta analize nisu pružile dovoljno dokaza o primjeni koloida kao reanimacijska strategiji. Ertmer i sur., upotrebu sintetičkih koloida povezuju sa nekoliko nepovoljnih događaja koji uključuju koagulopatiju povezanu sa dozom, disfunkciju trombocita, pogoršanje proupalnog odgovora te induciranje akutnog oštećenja bubrega (ERTMER i sur, 2011). Upotreba hipertonične fiziološke otopine (HTS- engl. *Hypertonic saline*), se prema Santry i Alamu, ponovno vraća kao reanimacijska strategija pristupa traumi. Pokusni životinjski modeli pokazali su da HTS, za razliku od ostalih izotoničnih kristaloida, utječe pozitivno imunomodulatorno zbog učinka na interakciju neutrofil- endotel. Osim navedenoga, ostale prijavljene prednosti HTS-a uključuju smanjenje staničnog oticanja, poboljšava protok krvi, i mikrocirkulaciju, te kardiovaskularnu funkciju. Također njenom primjenom se smanjuje stvaranje edema uslijed manjih ukupnih potreba za tekućinu. Obzirom na vjerodostojne dokaze kako oživljavanje tekućinama velikih volumena može nanijeti više štete nego koristi, glavna prednost upotrebe HTS-a (u odnosu na izotonične kristaloide) je značajno manja količina infuzije (4-6ml/ kg) potrebna za povećanje intravaskularnog volumena i poboljšanje kardiovaskularne funkcije. Međutim unatoč navedenim prednostima HTS-a, Santry i Alam na eksperimentalnim modelima životinja prikazuju da, brz porast MAP-a nakon infuzije HTS-a može pogoršati krvarenje i povećati smrtnost u slučajevima nekontroliranih,

nekompresibilnih krvarenja (SANTRY i ALAM, 2010). Na pokusnim životinjskim modelima procijenjen je učinak HTS u kombinaciji sa neproteinskim koloidom (SANTRY i ALAM, 2010). Uzimajući u obzir intravaskularni volumen i prolazni rastući učinak HTS-a, njegovo kombiniranje sa sintetskim koloidom može utjecati na produljenje njegovih hemodinamskih učinaka. U navedenim modelima utvrđeno je da kombinacija HTS i koloida omogućuje veću obnovu hemodinamskih i mikro vaskularnih parametara sa najmanje štetnim učinkom na pogoršanje krvarenja, odnosno krvarenjem uzrokovanu upalu i imunomodulaciju, u usporedbi sa primjenom izotoničnih kristaloida, hipertonične fiziološke otopine ili sintetske koloidne infuzije samostalno aplicirane (SANTRY i ALAM, 2010).

2.6.8. Farmakološka dopuna

Farmakološka sredstva trenutno su predmet istraživanja kao pomoćna terapija transfuziji krvi za liječenje hemoragičnog šoka kod humanih traumatoloških pacijenata. Najistaknutiji je rekombinantni koncentrat ljudskog faktora VII a (rF FVII a) koji kao prokoagulans, aktiviranjem faktora X, promovira stvaranje fibrinskog čepa. Teoretski, rF VII a bi mogao pogoršati ATC budući pruža potreban supstrat za promicanje povećanog stvaranja trombina kao i ubrzavanje trombomodulin- trombin aktivirani protein C put sa posljedičnom hipokoagulopatijom. Trenutne smjernice, u humanoj hitnoj medicini, preporučuju upotrebu rF VIIa za postizanje hemostaze aktualnog krvarenja i nakon postizanja krajnjih točaka primjenom krvnih proizvoda: Htc > 24%, hemoglobin 7-9 mg/dL, pH >7.2, trombociti > 50 x10⁹, i fibrinogen >1g/L. Iako je rF VIIa dokazano učinkovit u korekciji nedostataka pasa sa hemofilijom A i B, ograničenje troškova i visoki antigeni odgovor objašnjavaju zašto se klinički ne primjenjuje u veterini. U istraživanju 2010, Shakur i sur. su prikazali kako je jedna doza rekombinantnog psećeg FVII a bila sigurna za primjenu i učinkovita u ispravljanju hemofilne koagulopatije kod psa sa hemofilijom A kao i hemostatski stabilnom psu (SHAKUR i sur., 2010). Sa hiperfibrinolizom koja pridonosi patofiziologiji ATC-a, antifibrinolitici bi mogli biti primijenjeni u ranom posttraumatskom periodu. Traneksamična kiselina i ε-aminokapronska kiselina, dva sintetska analoga lizina, su dokazano korisni u kontroli krvarenja u kardiovaskularnoj kirurgiji ljudi, stoga su predložene za upotrebu u ATC. Shakur i sur., su 2010. prikazali da primjena traneksamične kiseline u humanih pacijenata nakon traume (tupe ili penetrirajuće) značajno smanjuje rizik od smrti kao posljedica krvarenja bez značajno povećanih okluzivnih događaja vaskularnog sustava (npr. infarkt miokarda, plućna embolija, moždani udar). U navedenom istraživanju primjena navedenog antifibrinolitika nije značajno smanjila upotrebu za transfuzijom (SHAKUR i sur., 2010). Daljnja analiza provedena 2011. pokazuje kako je traneksamična kiselina najučinkovitija kada se daje unutar 3 sata od ozljede, bez obzira na pacijentov SBP ili vrstu ozljede (tupa ili penetrirajuća) (ROBERTS i sur., 2011). Budući je aminokapronska kiselina znatno manje jaka i relativno kraćeg polu života (60-75min) u odnosu na traneksamičnu kiselinu (približno 120minuta), potrebno ju je aplicirati kao infuziju stalne brzine (15mg/ kg/ h). Smjernice za humane pacijente podržavaju upotrebu antifibrinolitika tijekom akutne faze krvarenja, povezanog sa traumom, uz provedbu viskoelastičnih testova kao smjernicu za njihovu upotrebu (ROBERTS i sur., 2011). Kelmer i sur., su retrospektivno prikazali upotrebu traneksamične kiseline u 68 pasa sa različitim poremećajima krvarenja. U navedenoj studiji zaključeno je kako je traneksamična kiselina sigurna za pse iako nije smanjila potrebu za transfuzijom u usporedbi sa kontrolnim psima (KELMER i sur., 2011). Blackstock i sur. otkrili su, uspoređujući prijavljene terapijske

koncentracije plazme u ljudi, da psi zahtijevaju veće doze traneksamične i aminokapronske kiseline za postizanje sličnih antifibrinolitičkih učinaka (BLACKSTOCK i sur., 2011). Ostala sredstva (npr. dezmopresin, antitrombin) nisu pokazala kliničku korist u poboljšanju ATC kod ljudi ili pokusnih životinja stoga se njihova upotreba trenutno ne preporuča (ROSSAINT i sur., 2010). Farmakološka dopuna ne predstavlja jedinu metodu za postizanje hemostaze, već podrazumijeva dodatak tradicionalnim izravnim mjerama za postizanje hemostaze (npr. pakiranje rane, kirurško podvezivanje). U veterinarskoj medicini nisu dostupne smjernice za oživljavanje trauma veterinarskih pacijenata. Zbog navedenih ograničenja autori predlažu da se pristup pacijentu temelji na dokazima ekstrapoliranim iz humane literature kao i podacima dobivenih na eksperimentalnim životinjama. U tablicama 5, 6, i 7 se nalazi pregled i razumne smjernice za obradu akutne traume pacijenta sa istodobnim nekontroliranim krvarenjem i ATC (PALMER i MARTIN, 2014).

Tablica 5. Glavne točke u managementu terapije pacijenta sa akutnom traumatskom koagulopatijom (PALMER i MARTIN, 2014)

GLAVNE TOČKE U LIJEČENJU PACIJENTA SA ATC
Primarni cilj je zaustavljanje krvarenja
Ultrazvučni pregled abdominalne šupljine, retroperitonealnog i pleuralnog prostora, probavnog sustava, te fascija oko lomova kostiju sa ciljem identifikacije „skrivenog“ krvarenja
<u>Serijsko</u> određivanje hematokrita (Htc) i ukupnih proteina (TTP), kako bi se procijenio stupanj aktualnog krvarenja
Upotreba viskoelastičnih testova sa ciljem identifikacije koagulopatije, zatim da bi se mogla predvidjeti potreba za transfuzijom, te za procjenu praćenja odgovora na terapiju. Ukoliko viskoelastični testovi nisu dostupni, transfuzija krvnih produkata održava PT i aPTT <1.5x srednjih fizioloških vrijednosti
Rezultate <u>serijskih</u> mjerenja BE i laktata, interpretirati u vezi sa srčanim otkucajima, kvalitetama pulsa, vremenu ponovnog kapilarnog punjenja, boji i vlažnosti sluznica, tjelesnom temperaturom, i arterijskim krvnim tlakom
U pacijenata sa nekontroliranim krvarenjem pogledati Tablicu 6 do postizanja hemostaze
Razmotriti upotrebu antifibrinolitika (traneksamske i aminokaprične kiseline) u slučajevima nekontroliranih, nekompresivnih krvarenja kada rezultati viskoelastičnih testova upućuju na hiperfibrinolizu. Preporuka za humanu medicinu govori da se antifibrinolitici apliciraju humanim traumatološkim pacijentima čim prije nakon traume, ali ne kasnije od 3h nakon traume.
Pacijentima koji primaju masivnu transfuziju, treba pratiti serumske vrijednosti ioniziranog kalcija i magnezija.

Tablica 6. Koncepti DCR (*Damage controlled resucitation*) odnosno „Kontrole štete“ (PALMER i MARTIN, 2014)

OŽIVLJAVANJE TRAUMATOLOŠKIH PACIJENATA
<p>Dopuštena hipotenzija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SBP 80- 90 mmHg ili MAP 40-60 mmHg • (Traumatske ozljede mozga, ciljni SBP > 90- 100 mmHg)
<p>Hemostatsko oživljavanje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FWB odnosno krvni produkti u omjeru 1:1 pRBC: FFP • Aplikirati krioprecipitat, kada je vrijednost fibrinogena > 1 g/dL
Ograničiti upotrebu izotoničnih kristaloida
<p>Izbjeći učinak i egzacerbaciju hipotermije: Npr. ugrijanom tekućinskom terapijom, dekama, ventilacijom zraka i prostorija, grijanim dekama</p>
Poništiti učinke metaboličke acidoze (pravovremenim hemodinamskim pristupom)

Tablica 7. Koncepti DCS (*Damage controlled surgery*) (PALMER i MARTIN, 2014)

Pristup DCS (<i>damage controlled surgery</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • U slučajevima krvarenja koje se ne može zaustaviti (direktni pritisak, abdominalni kontrapritisak) odnosno izvor krvarenja je teško dostupan • Hemoragični šok • Koagulopatija, acidoza (pH < 7.1) i hipotermija (< 34°C)
<p>Hitno kirurško zbrinjavanje podrazumijeva troslojni pristup:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brzo kirurško zaustavljanje krvarenja (npr. kirurško ligiranje) u trajanju manje od 1 sata, sa privremenim zatvaranjem rane 2. Stabilizacija pacijenta (acidoza, hipotermija, koagulopatija) ovisno o ozbiljnosti i težini ozljeda te odgovoru na terapiju 3. Konačni kiruršku sanaciju, 24 odnosno 72 sata nakon primarne kirurške obrade, odnosno do stabilizacije pacijenta. Ponovnim otvaranjem sanira se ozljeda sa ciljem konačne kirurške obrade

3. RASPRAVA

Trauma (tupa ili penetrirajuća) može imati dva ishoda. Može biti uzrokom smrti uslijed golemih oštećenja odnosno kao posljedica komplikacija (krvarenja, disfunkcije više organa, infekcije ili sepse). Ishod traume također može biti preživljavanje i ozdravljenje. Inicijalni odgovor na traumu ima zaštitnu ulogu, no ukoliko odgovor bude obilan i rasprostranjen po čitavom organizmu razviti će se sustavni upalni odgovor. Kombinacija slijeda događaja nakon traume i odgovora pacijenta odgovorni su za značajan dio smrtnosti u bolnici uslijed zatajenja više organa među traumatološkim pacijentima. Pretraživanjem računalne baze podataka, u veterinarskoj bolnici Sveučilišta u Pennsylvaniji u razdoblju od 01.siječnja 1997 do 31. prosinca 2003, utvrđeno je 305 slučajeva pasa koji su pretrpjeli traumu a koji su bili pod stalnom intenzivnom njegom nakon početne stabilizacije (SIMPSON i sur., 2009). Većina pasa u analiziranim skupinama, koji su doživjeli tupu traumu, bili su mladi psi, srednjih pasmina i žrtve naleta motornih vozila. Najčešće zahvaćeno pojedinačno mjesto bila su prsa. U pacijenata koji dožive jaku tupu traumu mogu se, kao posljedica pretrpljene traume, očekivati višestruke ozljede. U vezi sa navedenim, u 72.3% ispitivane populacije je utvrđena politrauma, pri čemu su najčešće pogođena područja trbuh i prsa. Uobičajeni nalaz fizikalnog pregleda su tahikardija i tahipneja. Kod prijema najčešće su uočene blaga hiperglikemija, blaga hiperlaktatemija, blaga nekompensirana metabolička acidoza, blaga hipoalbuminemija, blaga trombocitopenija te umjereno povećanje serumske alanin aminotransferaze (SIMPSON i sur., 2009).

Opsežna baza podataka omogućila je generiranje 67 opisa traume za razne ozljede i stečena stanja. Ozljede prsnog koša uključivale su plućne kontuzije (58% svih pacijenata), pneumotoraks (47%), hemotoraks (18%), prijelome rebara (14%), pneumomediastinum (8%), dijafragmatsku herniju (6%), plućne *bullae* (2%), te otkazivanje pluća (2%). Klinička dijagnoza traume glave postavljena je u 25% svih pacijenata. Klinički dokazi epistakse i lomova kosti lubanje, bili su prisutni u 11% svih pacijenata. Najučestalija abdominalna ozljeda bio je hemoperitoneum (23%), slijede ga trbušne kile (5%), pa ruptura mokraćnih puteva (3% svih slučajeva). Ozljede mekih tkiva u svih pacijenata uključuju površinske ogrebotine (56%), laceracije (26%), *s.c.* emfizem (10%), veće oguljene dijelovi (8%) te ostale manje uobičajene ozljede u 7% svih slučajeva. Ortopedske ozljede prednjih ekstremiteta uključuju frakturu lopatice (7%), luksaciju lakta (3%) te prijelom radijusa u 2% svih slučajeva. Ortopedske ozljede stražnjih ekstremiteta uključuju lomove zdjelice (kod 28% pacijenata), prijelome bedrene kosti (16%), luksacije kuka (12%) lomove distalnih dijelova ekstremiteta u 8% pacijenata. Aksijalne ortopedske ozljede uključuju prijelome kralježnice (10%), sakralne luksacije (9%), te sakralne prijelome u 3% unesrećenih. Stečeni uvjeti za sve pacijente uključuju ležanje pri prijemu (41%), aritmije (22%), hematuriju (12%), razvoj kašlja u 7% unesrećenih, regurgitaciju (6%), hematoceziju (5%), MODS (4%), razvoj upale pluća (4%), hemoptizu (4%), potreba za mehaničkom ventilacijom (4%), razvoj ARDS-a u 2% pacijenata, respiratorni zastoj u 2%, kardiopulmonalni zastoj (2%), melena (2%), i DIC u 2% unesrećenih (SIMPSON i sur., 2009). Rezultati pretraživanja početnog Htc (*hematokrit*)/ UPP (*ukupni proteini plazme*) i Htc/ TPP nakon tekućinske reanimacije, te plin u venskoj krvi, CBC (*complete blood count*) i biokemija seruma analizirani su za sve pacijente. Testovi zgrušavanja, ispitivani u kliničkom laboratoriju, koji su obuhvaćali protrombinsko vrijeme (PT) i aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme (aPTT) ispitivani su na 53 pacijenta. Vrijednosti PT i aPTT testova bili su u referentnom intervalu u 79.2% i 52.8% pacijenata. Blago produljenje (25-50%

više od kontrolne vrijednosti) PT i aPTT-a zabilježeno je u 13.2% i 30.2% slučajeva. Umjereno produženje (50-100% od kontrole) PT-a i aPTT-a zabilježeno je u 7.5% odnosno 13.2% unesrećenih. Vrijednost aPTT-a je bila >100% u odnosu na kontrolu u smu 2 pacijenta (3.8%). Medijan i srednje vrijednosti za Htc/ UPP nakon tekućinske reanimacije, glukoze u krvi, bazni višak (BE), laktati, ukupni WBC (*white blood cell count*), broj trombocita, aspartat aminotransferaza i alanin aminotransferaza u svih 235 pacijenata su bile izvan referentnog intervala. Pedeset i pet posto pasa (113/ 206 preživjelih i 16/ 29 ne-preživjelih) upućeni su u bolnicu Sveučilišta u Pennsylvaniju od drugog veterinara, sa preostalih 45% pasa koji su nakon traumatske ozljede izravno došli na prijam u bolnicu. Svim pacijentima postavljen je *i.v.* kateter, a u 114 bolesnika primijenjen je početni tekućinski bolus. Kao jedino sredstvo tekućinske reanimacije uporabljena je izotonična kristaloidna otopina u 55 od 114 pacijenata. Kombinacija koloida i 7.5% hipertonske fiziološke otopine aplicirana je u 14 pacijenata. Početna tekućinska reanimacija uključivala je također upotrebu Maniola (u 18 pacijenata), svježe smrznutu plazmu (12 pacijenata) te pRBC (kod 13 unesrećenih). U 39 pacijenata aplicirana je kombinacija više od jedne vrste tekućine. Volumen tekućinskog bolusa bio je promjenjiv budući je ovisio o pacijentovoj tjelesnoj masi i vrsti tekućine. Ukupno je 57 pacijenata, tijekom hospitalizacije, primilo pRBC transfuziju (prosječno 1.1 U pRBC, a 1U predstavlja eritrocite dobivene od 450mL krvi). Infuziju FFP primilo je ukupno 66% pacijenata (prosjek 1.8 U, a 1 U je 120mL). Inicijalna analgezija aplicirana je u 199 pacijenata, od kojih je 162 pacijenata primilo opioidnu analgeziju. Terapija kisikom tijekom hospitalizacije (nosna sonda ili primjenom kisika u kavezu) provedena je u 119 pacijenata. Pneumotoraks je u 34 pacijenata bio indikacija za intubiranje. Mehanička ventilacija provedena je u 9 od 235 pacijenata, a razlozi ventilacije obuhvaćali su upalu pluća, ARDS ili plućnu kontuziju. Kompresijski omot oko trbuha postavljen je tijekom inicijalne stabilizacije u 12 od 53 bolesnika. Troje pacijenta sa teškim hemoperitoneumom zahtijevalo je kiruršku obradu (dvije totalne splenektomije i 1 lobektomija jetre). Vrsta kirurške intervencije zavisila je od nanesenih ozljeda, međutim 63.5% zahvata je bilo ortopedskih, dok je 36.5% zahvata obuhvaćalo meko tkivo. Prosječni broj dana od prijema do operativnog zahvata je 2.2. Ukupno prosječno vrijeme kirurških zahvata svim kirurškim pacijentima je 2.97 sati. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 5.32 dana (\pm 3.07 dana) sa prosječno 2.98 dana (\pm 2.12 dana) provedenih na intenzivnom odjelu (ICU). Srčane aritmije najvjerojatnije su multifaktorijalnih uzroka osobito u politraumatskih pacijenata koji pate od raznih stanja kao što su torakalna trauma, hipoksemija i hipoperfuzija. Učestalost mogućih tupih srčanih ozljeda i posljedičnih srčanih aritmija, u istraživanju Simpson i sur., bila je 21.3% u prva 24 sata. Povezanost između upotrebe antihipotenziva i srčanih aritmija nije utvrđena. U istraživanju Simpson i sur. nije uočena razlika obzirom na aritmije u skupinama preživjelih i ne-preživjelih. Premda postoji mogućnost da su uslijed nedostatka Holter snimanja aritmije nedovoljno prijavljene. Incidencija hematoperitoneuma u navedenoj studiji bila je 22.6%. Zanimljivo je da je u samo 3 od 53 teško ozlijeđenih pasa bio indiciran kirurški zahvat. U istraživanju Boysen i sur., niti jedan pas nije zahtijevao operaciju, pokazujući da se hemoperitoneumom, razvijenom sekundarno od tupe ozljede, može upravljati medicinski (BOYSEN i sur., 2004). Kod pacijenata koji su doživjeli traumu i koji prežive do prijema, jedan od glavnih ciljeva liječenja je obnova učinkovitog cirkulirajućeg volumena i posljedična poboljšana isporuka kisika. Unatoč svojim ograničenjima, laktat i BE (bazni deficit) se i dalje koriste kao parametri praćenja skrbi te se koriste za usmjeravanje reanimacije. Moguće je dobivanje podataka o prognozi određivanjem laktata. U istraživanju Simpson i sur., pacijenti sa tupom traumom koji su zahtijevali

intenzivnu skrb, imali su početnu srednju razinu laktata od 3.5 mmol/ L. Navedeni nalaz je u skladu sa deficitom perfuzije i vjerojatno je povećan uslijed ozbiljnosti ozljede. Literatura humanih trauma sugerira kašnjenje u klirensu laktata koja se povezuje sa većim rizikom od infekcije i smrtnošću (SCHULMAN i sur., 2004). Na laktat, kao prognostički marker, mogu utjecati drugi faktori, zbog čega se predlaže da se uvede multifaktorijalni sustav bodovanja traume u veterinarskih pacijenata. Mjerenje sistoličkog krvnog tlaka po dolasku na hitni prijam nudi neke podatke o prognozi smrtnosti humanih traumatoloških pacijenata. Hipotenzija korelira sa lošim ishodom. U istraživanju Simpson i sur. procijenjen je samo prijemni krvni tlak koji je bio nedostupan zbog retrospektivnosti istraživanja. Budući serijska mjerenja krvnog tlaka nisu bila rutinski dostupna, onemogućeni smo komparativno zaključivati. Uz navedeno, kod mnogih je pacijenata započeta reanimacija tekućinom prije određivanja krvnog tlaka. Uočena je prisutnost hipotenzije „otporne“ na tekućinsku terapiju, što je vidljivo primjenom antihipotenziva (u 3 pacijenta), povezana sa ne-preživljavanjem. U velikom istraživanju između više Centara, dokumentirano je kako će razina ugljičnog dioksida, glukoze, PT i aPTT najvjerojatnije biti nenormalna kod pacijenata koji su doživjeli tupu traumu, osobito ako su hipotenzivni (NAMIAS i sur., 1996). U skladu sa prethodno navedenim, zaključeno je da bi rutinsko početno biokemijsko i hematološko testiranje u veterinarskih pacijenata bilo korisno kod prijema traumatoloških pacijenata. Kod pacijenata sa traumom opisani su i hiper- i hipokoagulabilnost. Hiperkoagulabilnost, u početku, može biti fiziološki odgovor u ranoj fazi traume sa ciljem da pomogne koagulaciju. Potencijalna hiperkoagulabilna stanja mogu promovirati mikro vaskularne trombe sa posljedičnom hipoksijom tkiva ili pak može doći do devastirajućih tromboza većih krvnih žila. Koagulopatija kod prijema povezana je sa ozljedom većeg stupnja i većom učestalošću multiorganske disfunkcije, a također i kao rizik povećane smrtnosti (MAEGELE i sur., 2007). Rutinsko praćenje parametara koagulacije (uključujući PT, aPTT, D- dimere, antitrombin kao i tromboelastografija) moglo bi biti vrlo korisno u veterinarskih pacijenata koji su doživjeli traumu. Hiperglikemija, koja slijedi traumu, vjerojatno je rezultat antiinzulinskih učinaka cirkulirajućeg kortizola i katekolamina. Hiperglikemija kod prijema povezuje sa povećanim morbiditetom i mortalitetom, a također i sa povećanom incidencijom infekcija u ljudskih pacijenata (SUNG i sur., 2005). Srednja vrijednost glukoze retrospektivno proučavanih psećih traumatoloških pacijenata bila je 7.3 mmol/ L, pokazujući kako je blaga hiperglikemija čest pratilac traume. Međutim razina glukoze u krvi nije predvidjela smrtnost (SIMPSON i sur., 2009). Prehospitalna smrt povezana je sa većom prevalencijom traume glave i toraksa (CANTAIS i sur., 2001). Incidencija torakalne traume bila je 72.3%, a incidencija traume glave/ vrata bila je zastupljena u 34% slučajeva (SIMPSON i sur., 2009). Iako se veterinarska modificirana *Glasgow Coma Scale* nije mogla primijeniti u ovom retrospektivnom istraživanju, ne-preživljavanje je povezano sa pacijentima koji su pretrpjeli traumatsku ozljedu glave odnosno frakturu lubanje. Potonji nalaz podupire preporuku za rutinsku računalnu tomografiju, ili snimanje magnetskom rezonancom pacijenata sa traumom glave čije se stanje ne poboljša u prvih 12 sati od prijema. Prepoznata je kontraindicirana upotreba kortikosteroida u slučajevima traume glave kod ljudi, budući je dokumentiran relativno veći rizik od smrti u pacijenata koji su primali kortikosteroide (EDWARDS i sur., 2005). Vodeći uzrok smrtnosti u kasnijoj posttraumatološkoj fazi obično su zatajenje organa i smrt. Ukoliko isključimo zatajenje SŽS, od organa najčešće zataje pluća (DURHAM i sur., 2003). U istraživanoj populaciji pasa MODS je iznosio 4.3%, a svi pacijenti u kojih je zabilježen pripadali su skupini ne-preživjelih. ARDS je bio najčešći problem koji je

pogodio 6 od 8 pasa sa MODS. Sljedeći organski sustavi koji su imali znakove disfunkcije ili su zakazali kod teško traumatiziranih pasa bili su SŽS (6/8) i hematološki organi (5/8).

Tijekom hospitalizacije je primijećena hematocezija koja se povezala sa ne-preživljavanjem (njih 6) (SIMPSON i sur., 2009). Svi bolesnici koji su razvili hematoceziyu kod prijema su ležali. Krvava dijareja često se primjećuje nakon velikog šoka, a može biti nastavak teškog šoka i manifestacija disfunkcije organa. Osim navedenog, promjene u protoku krvi kroz sluznicu uslijed upotrebe nesteroidnih protuupalnih lijekova i/ili kortikosteroida može predisponirati gastrointestinalni trakt na ozljede odnosno ulceracije uslijed šoka. Preporuka je izbjegavati rutinsku upotrebu kortikosteroida nakon pretrpljene velike traume. Razvoj hematocezije u kontekstu teške tupe traume je vjerojatno multifaktorijalan. Može se pripisati jačini šoka, promjenama u splahničnom protoku krvi, promjenama primarne hemostaze ili promjenama mikrocirkulacije. Razvoj hematocezije mogao bi posložiti kao prognostički indikator u pasa koji su pretrpjeli traumu (SIMPSON i sur., 2009). Ležanje kod prijema također se povezuje sa ne-preživljavanjem. Trauma SŽS, stupanj šoka, te prisutnost hipoksemije, mogu biti odgovorne za ležecu prirodu nekih od pacijenata koji su pretrpjeli traumu. Moguće je da drugi čimbenici, poput šoka i hipoksemije, pridonose ležanju pacijenta. Ležanje kao posljedica šoka, kada su isključeni drugi očiti razlozi poput ortopedskih i neuroloških smetnji, može pomoći stratificirati traumu pasa u tešku traumatološku podskupinu. Potencijalna procjena ležećih sposobnosti prilikom prijema može pomoći u rasvjetljavanju njegove moguće uloge kao pokazatelja ozbiljnosti ozljede.

Ležanje kod prijema, razvoj hematocezije, upale pluća, DIC-a, ARDS-a ili MODS-a, indikacije za mehaničku ventilaciju, upotreba antihipotenziva i kardiopulmonalni zastoj povezani su sa ne-preživljavanjem. Nadalje, značajno veća učestalost kašlja i traume glave zabilježena je u skupini ne-preživjelih ($P=0.009$). Veliki broj istraživanja jasno pokazuje veće preživljavanje žena, što sugerira zaštitni učinak estrogena (GEE i sur., 2008). Istraživanje Simpson i sur. ne pokazuje trendove u preživljavanju spolova u odnosu na morbiditet ili mortalitet.

Smrtnost se u humanoj medicini razlikuje već usporedbom prehospitane i hospitalne smrti. Stopa smrtnosti prilikom prijema u bolnicu ima vrhunac u 48 satu od prijema, te nakon toga pada. Smatra se da je rana posttraumatološka smrtnost posljedica teških primarnih ozljeda. Naknadna, kasna posttraumatološka smrtnost može se pripisati zatajenju više organa i infekciji (SAUAIA i sur., 1995). Istraživanje tupih psećih trauma imalo je smrtnost od 10% (SIMPSON i sur., 2009). Iz istraživanja su isključeni psi koji su uginuli kod kuće, kao i u prvih nekoliko sati nakon hitnog prijema, te se smatra kako je smrtnost vjerojatno veća od prijavljene. Psi koji ugibaju na mjestu nesreće ili ubrzo po dolasku na hitni prijem nisu bili uključeni u ovo retrospektivno istraživanje. U usporedbi sa humanim istraživačkim standardima, veličina istraživnog uzroka bila je relativno mala. Iz perspektive veterinarske medicine, provedeno istraživanje bilo je relativno veliko. Uključivanje veće istraživačke populacije kroz duže vremensko razdoblje može pomoći u procjeni nekih parametara i odnosa ovog istraživanja. Obzirom da grana hitne medicine i intenzivne skrbi raste, omogućavajući kontinuirano poboljšanje kvalitete i standarda skrbi, novi podatci dobiveni u sljedećem desetljeću mogu ojačati zaključke izvučene iz ovog retrospektivnog istraživanja. Buduće istraživanje u koje će biti uključen veliki broj pacijenata sa fokusom na prijemne vrijednosti glukoze u krvi, laktat, krvni tlak i stupanj neurološke ozljede sa priloženom dokumentacijom o ozljedama i posljedicama traume, pomoći će podržati neka od zapažanja ovog retrospektivnog istraživanja.

Trauma je česta pojava u veterinarskih pacijenata. Nažalost ne postoji nacionalna baza podataka za veterinarske pacijente, a sustavi bodovanja traume su ograničene. Upotreba veterinarske baze podataka za akutnu traumu omogućila bi razvoj točnog sustava bodovanja koji bi se mogao implementirati u identifikaciji pacijenta sa tupom traumom kod kojih postoji rizik za ranu smrtnost tijekom hospitalizacije. Za veterinarske pacijente, klinički sustav bodovanja traume, omogućio bi identifikaciju životinja sa većim rizikom za smrt i komplikacije, usredotočenije liječenje i njegu kao i mogućnost pružanja prognostičkih informacija za našeg pacijenta. Uz navedeno, takvi sustavi bodovanja implementirani u ispitivanja bolesnika sa traumom, pomažu rasvijetliti odnose oboljenja i smrtnosti odnosno omogućavaju učinkovitije liječenje kao i pristup pacijentu.

4. ZAKLJUČCI

1. Akutna traumatska koagulopatija javlja se neposredno nakon traume (<1h) te predstavlja endogeno stanje smanjenog zgrušavanja krvi.
2. Fenotipski se ATC manifestira kao stanje smanjenog zgrušavanja krvi (hipokoagulacije) i hiperfibrinolize.
3. Oštećenje endotelnih stanica, nakupljanje leukocita, te diseminirana intravaskularna koagulopatija vode do apoptoze i nekroze parenhimskih organa sa razvojem sindroma multiple organske disfunkcije (MODS) odnosno do zatajenja više organa (MOF).
4. Psi koji su preživjeli inicijalnu traumu i zahtijevaju intenzivnu skrb, imaju dobru prognozu za potpuni oporavak nakon otpusta.
5. Mogući uzroci smrtnosti nakon tupe traume psa su razvoj MODS-a, ARDS-a, DIC-a i infekcije.
6. Psi sa detektiranom hiperlaktatemijom i hiperglikemijom, koji leže pri prijemu su u najvećem riziku.
7. Razvoj točnih sustava bodovanja veterinarskih traumatoloških pacijenata omogućio bi ocjenjivanje traume, precizniji pristup kao i davanje prognoze.
8. Provođenje inicijalnih biokemijskih i hematoloških ispitivanja bilo bi korisno, u traumi veterinarskih pacijenata, kao rutinska obrada.
9. Budući je razina laktata podložna djelovanju drugih čimbenika, potrebno je određivanje više faktora u svrhu što točnijeg bodovanja ozljeda veterinarskih pacijenata.

5. LITERATURA

1. ABRAMSON, D. , T. M. SCALEA, R. HITCHCOCK, S. Z. TROOSKIN, S. M. HENRY, J. GREENSPAN (1993): Lactate clearance and survival following injury. *J. Trauma.* 35:584—9.
2. BASHIR, M. M., F. M. ABU-ZIDAN (2003): Damage control surgery for abdominal trauma. *Eur. J. Surg.* 588 (Supp 1) :8–13
3. BATEMAN, R. M., M. D. SHARPE, C. G. ELLIS (2003): Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis—hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit. Care. Med.*
4. BICKELL, W. H., M. J. WALL JR, P. E. PEPE, R. R. MARTIN, V. F. GINGER, M. K. ALLEN, K.L. MATTOX (1994): Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N. Engl. J. Med.* 331:1105–1109.
5. BLACKSTOCK, K., D. FLETCHER, B. BRAINARD (2011): Therapeutic serum concentrations of tranexamic acid and aminocaproic acid in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 21(s1):S10.
6. BOLDT, J. (2010): Crystalloids versus colloids: the end of an old debate? *TATM.* 11(3): 118–126.
7. BONE, R. C., SIR ISAAC NEWTON (1996): Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care. Med.* 24:1125—8.
8. BOTHA, A. J., F. A. MOORE, E. E. MOORE, F. J. KIM, A. BANERJEE, V. M. PETERSON (1995): Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery.* 118:358—65.
9. BOYSEN, S. R., E. A. ROZANSKI, A. S. TIDWELL, J. L. HOLM, S. P. SHAW, J. E. RUSH (2004): Evaluation of a focused assessment with sonography for trauma protocol to detect free abdominal fluid in dogs involved in motor vehicle accidents. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225 (8): 1198- 1204
10. BROHI, K., M. J. COHEN, M. T. GANTER, M. A. MATTHAY, R.C. MACKERSIE, H.F. PITTET (2007): Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion – modulated through the protein C pathway. *Ann. Surg.* 245:812–818.
11. BROHI, K. (2009): Trauma induced coagulopathy. *JR. Army. Med. Corps.*155:320–322.
12. CANTAIS, E., O. PAUT, R. GIORGI, L. VIARD, J. CAMBOULIVES (2001): Evaluating the prognosis of multiple, severely traumatized children in the intensive care unit. *Intensive. Care. Med.* 27(9):1511–1517

13. CHANG, W. J., C. SUM, P KUPERAN (2005): Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital. Singapore. *Med. J.* 46:450–456.
14. CROCE, M. A., T. C. FABIAN, P. G MENKE, L. WADDLE- SMITH, G. MINARD, K. A. KUDSK, J. H. JR PATTON, M. J. SCHURR, F. E. PRITCHARD (1995): Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. Results of a prospective trial. *Ann. Surg.* 221(6): 744–753.
15. DAILEY, S. E., C. B. DYSART, D. R. LANGAN, M. J. SLYE, G. A. NUTTALL, L. M. SCHRADER, B. A. WILLIAMS, W. C. OLIVER (2005): An in vitro study comparing the effects of Hextend, Hespan, normal saline, and lactated ringer’s solution on thrombelastography and the activated partial thromboplastin time. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 19:358–361.
16. DARLINGTON, D. N., B. S. KHEIRABADI, A. V. DELGADO, M. R. SCHERER, W. Z. MARTINI, M. A. DUBICK (2011): Coagulation changes to systemic acidosis and bicarbonate correction in swine. *J. Trauma.* 71:1271–1277.
17. DAVENPORT, R., S. KHAN (2011): Management of major trauma hemorrhage: treatment priorities and controversies. *Br. J. Haemat.* 155:537– 548.
18. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Crit. Care. Med.* 1992;20:864—74.
19. DURHAM, R. M., J. J. MORAN, J. E. MAZUSKI, M. J. SHAPIRO, A. E. BAUE, L. M. FLINT (2003): Multiple organ failure in trauma patients. *J. Trauma.* 55(4): 608–616.
20. DURUSU, M., M. ERYILMAZ, G. OZTÜRK, O. MENTES, T. OZER, T. DENIZ (2010): Comparison of permissive hypotensive resuscitation, low-volume fluid resuscitation, and aggressive fluid resuscitation therapy approaches in an experimental uncontrolled hemorrhagic shock model. *Ulus. Travma. Acil. Cerrahi. Derg.* 16:191–197.
21. DUTTON, R. P. (2007): Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 25: 23–34.
22. EDWARDS, P., M. ARANGO, L. BALICA, R. COTTINGHAM, H. EL- SAYED, B. FARRELL, J. FERNANDES, T. GOGICHAISVILI, N. GOLDEN, B. HARTZENBERG, M. HUSAIN, M. I. ULLOA, Z. JERBI, H. KHAMIS, E. KOMOLAFE, V. LALOË, G. LOMAS, S. LUDWIG, G. MAZAIRAC, L. MDE MUÑOZ SANCHÉZ, L. NASI, F. OLLDASHI, P. PLUNKETT, I. ROBERTS, P.

- SANDERCOCK, H. SHAKUR, C. SOLER, R. STOCKER, P. SVOBODA, S. TRENKLER, N. K. VENKATARAMANA, J. WASSERBERG, D. YATES, S. YUTTHAKASEMSUNT, CHRASH TRIAL COLLABORATORS (2005): FINAL RESULTS OF MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 365 (9475): 1957–1959.
23. ERTMER, C., T. KAMPMEIER, S. REHBERG, M. LANGE (2011): Fluid resuscitation in multiple trauma patients. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 24(2):202– 208.
 24. FABBRI, A., F. SERVADEI, G. MARCHESINI, C. BRONZONI, D. MONTESI, L. ARIETTA (2013): Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury. Of the Societa` Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza Study Group. The Italian SIMEU study. *Crit Care*. 17: R 53.
 25. FOGELMAN, M. J., B. J. WILSON (1960): A different concept of volume replacement in traumatic hypovolemia: observations on injured man and animal. *Am. J. Surg*. 99: 694–701.
 26. FRIEDMAN, Z., H. BERKENSTADT, S. PREISMAN, A. PEREL (2003): A comparison of lactated ringer's solution to hydroxyethyl starch 6% in a model of severe hemorrhagic shock and continuous bleeding in dogs. *Anesth. Analg*. 96 (1) :39–45.
 27. FRITH, D., R. DAVENPORT, K. BRONHI (2012): Acute traumatic coagulopathy. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 23 (2): 229-34
 28. FRITH, D., K. BROHI (2010): The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon*. 8:159–163.
 29. GANDO, S., A. SAWAMURA, M. HAYAKAWA (2011): Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann. Surg*. 254:10–19.
 30. GANDO, S. (2009): Acute coagulopathy of trauma shock and coagulopathy of trauma: a rebuttal. You are now going down the wrong path. *J. Trauma*. 67:381–383.
 31. GANTER, M. T., J. F. PITTET (2010): New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 24:15–25.
 32. GEE, A. C., R. S SAWAI, J. DIFFERDING, P. MULLER, S. UNDERWOOD, M. A. SCHREIBER (2008): The influence of sex hormones on coagulation and inflammation in the trauma patient. *Shock*. 29(3):334–341
 33. GEERAEDTS, JR L. M., H. A. KAASJAGER, A. B. VAN VUGT, J. P. FRÖLKE (2009): Exsanguination in trauma: a review of diagnostics and treatment options.

Injury. 40(1):11–20.

34. GIANNOUDIS, P. V., F. HILDEBRAND, H. C. PAPE (2004): Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J. Bone. Joint. Surg. (Br)* 86-B:313—23.
35. GLICK, Y. A., L. D. WILSON, J. AIELLO (2002): Hematocrit and metabolic changes caused by varied resuscitation strategies in a canine model of hemorrhagic shock. *Ann. J. Emer. Med.* 20(4):303–309.
36. GUILLAUMIN, J. (2009): Disseminated intravascular coagulation. Emergency medicine & critical care. The Ohio State University.
37. HARTOG, C. S., M. BAUER, K. REINHART (2011): The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth. Analg.* 112:156–164.
38. HAYAKAWA, M., A. SAWAMURA, S. GANDO, N. KUBOTA, S. UEGAKI, H. SHIMOJIMA, M. SUGANO, M. IEKO (2011): Disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma is associated with consumption coagulopathy and excessive fibrinolysis both by plasmin and neutrophil elastase. *Surgery.* 149:221–30.
39. HESS, J. R., K. BROHI, R. P. DUTTON, C. J. HAUSER, J. B. HOLCOMB, Y. KLUGER, K. MACKWAY-JONES, N. J. PARR, S. B. RIZOLI, T. YUKIOKA, D. B. HOYT, B. BOUILLON (2008): The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J. Trauma.* 65:748–754.
40. HESS, J. R., A. L. LINDELL, L. G. STANSBURY, R. P. DUTTON, T. M. SCALEA (2009): The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion.* 49:34–39.
41. HILL, A. G., G. L. HILL. (1998): Metabolic response to severe injury. *Br. J. Surg.* 85:884—90.
42. HIRSHBERG, A., D. B. HOYT, K. L. MATTOX. (2006): Timing of fluid resuscitation shapes the hemodynamic response to uncontrolled hemorrhage: analysis using dynamic modeling. *J. Trauma.* 60(6):1221–1227
43. HOMMA, H., E. A. DEITCH, E. FEKETEVA, Q. LU, T. L. BEREZINA, S. B. ZAETS, G. W. MACHIEDO, D. Z. XU (2005): Small volume resuscitation with hypertonic saline is more effective in ameliorating trauma-hemorrhagic shock-induced lung injury, neutrophil activation and red blood cell dysfunction than pancreatic protease inhibition. *J. Trauma.* 59(2):266–272.
44. IDELL, S. (2003): Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit. Care. Med.* 31(Suppl. 4). 213—220.

45. JOHANSSON, P. I. , S. R. OSTROWSKI (2010): Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med. Hypotheses*. 75:564–567.
46. JOHANSSON, P. I., A. M. SØRENSEN, A. PERNER, K. L. WELLING, M. WANSCHER, C. F. LARSEN, S. R. OSTROWSKI (2011): Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit. Care*. 15:R272.
47. JOHANSSON, P. I., J. STENSBALLE (2010): Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets – a review of the current literature. *Transfusion*. 50(3):701–710.
48. JUTKOWITZ, L. A., E. A. ROZANSKI, J. A. MOREAU, J. E. RUSH (2002): Massive transfusions in dogs: 15 cases (1997–2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220:1664– 1669
49. KAUVAR, D. S., R. LEFERING, C. E. WADE (2006): Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J. Trauma*. 60 (6 Suppl):S3–S11.
50. KEEL, M., T. OTMAR (2005): Pathophysiology of polytrauma. *Injury. Int. J. Care. Injured*. 36 (6) 691- 709.
51. KELMER, E., K. MARER, Y. BRUCHIM, S. KLAINBART, I. AROCH, G. SEGEV (2011): Retrospective evaluation of the safety and efficacy of tranexamic acid (Hexacapron) for the treatment of bleeding disorders in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*. 21(s1): S7.
52. KERMODE, J. C., Q. ZHENG, E. P. MILNER (1999): Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood*. 94:199–207.
53. KONG, S. E., L. R. BLENNERHASSETT, K. A. HEEL, R. D. MCCAULEY, J. C. HALL (1998): Ischaemia— reperfusion injury to the intestine. *Aust. N. Z. J. Surg.* 68:554—61.
54. KOWALENKO, T., S. A. STERN, S. C. DRONEN, X. WANG (1992): Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J. Trauma*. 33:349–353.
55. LAROUX, F. S., K. P. PAVLICK, I. N. HINES, S. KAWACHI, H. HARADA, S. BHARWANI, J. M. HOFFMAN, M. B. GRISHAM (2001): Role of nitric oxide in inflammation. *Acta. Physiol. Scand.* 173:113—8.
56. LEE, J. A. (2009): Disseminated intravascular cogulation (DIC) in pets: A blood clotting disorder. *Dog Disease & Conditions A- Z*.

57. LENZ, A., G. A. FRANKLIN, W. G. CHEADLE (2007): Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 38:1336–1345.
58. LEVI, M., T. VAN DER POLL (2010): Inflammation and coagulation. *Crit. Care. Med.* 38:S26–S34.
59. LU, Y. Q., X. J. CAI, L. H. GU, Q. WANG, W. D. HUANG, D. G. BAO (2007): Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock. *J. Trauma*. 63:798–80.
60. MAEGELE, M., H. SCHÖCHL, M.J. COHEN (2014): An up-date on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 41:21–5.
61. MAEGELE, M., R. LEFERING, N. YUCEL, T. TJARDES, D. RIXEN, T. PAFFRATH, C. SIMANSKI, E. NEUGEBAUER, B. BOUILLON, AG POLYTRAUMA OF THE GERMAN TRAUMA SOCIETY (DGU) (2007): Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients injury. *Injury*. 38(3):298–304.
62. MAEGELE, M., T. PAFFRATH, B. BOUILLON (2011): Acute traumatic coagulopathy in severe injury—incidence, risk stratification, and treatment options. *Dtsch. Arztebl. Int.* 108:827–835.
63. MALONE, D. L., D. KUHLS, L. M. NAPOLITANO, R. MCCARTER, T. SCALEA (2001): Back to basics: validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *J. Trauma*. 51:458—63.
64. MARTIN, C., C. BOISSON, M. HACCOUN, L. THOMACHOT, J. L. MEGE (1997): Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis-a and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit. Care. Med.* 25:1813—9.
65. MATIČIĆ, D., D. VNUK (2010): Šok i zaustavljanje krvarenja. In: *Veterinarska kirurgija i anesteziologija*. Medicinska naklada. Pp. 193-208, 215- 218
66. MCANULTY, J. F., G. K. SMITH: (1986) Circumferential external counterpressure by abdominal wrapping and its effect on simulated intraabdominal hemorrhage. *Vet. Surg.* 15(3):270–274.
67. MCKAY, D. G. (1969): Trauma and disseminated intravascular coagulation. *J. Trauma*. 9:646–60.
68. MIDWINTER, M. J., T. WOOLLEY (2011): Resuscitation and coagulation in the severely injured trauma patients. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 366:192–203.

69. MILLHAM, F. H. (2010): A brief history of shock. *Surgery*. 148(5):1026–1037.
70. NAMIAS, N., M. G. MCKENNEY, L. C. MARTIN (1996): Utility of admission chemistry and coagulation profiles in trauma patients: a reappraisal of traditional practice. *J. Trauma*. 41(1):21–25
71. NEIDHARDT, R., M. KEEL, U. STECKHOLZER, A. SAFRET, U. UNGETHUEM, O. TRENTZ, W. ERTEL (1997): Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J. Trauma*. 42:863—71.
72. O’SULLIVAN, S. T., J. A. LEDERER, A. F. HORGAN, D. H. CHIN, J. A. MANNICK, M. L. RODRICK (1995): Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann. Surg.* 222:482—92.
73. OKA, M., K. HIRAZAWA, K. YAMAMOTO, N. IIZUKA, S. HAZAMA, T. SUZUKU, N. KOBAYASHI (1996): Induction of Fas mediated apoptosis on circulating lymphocytes by surgical stress. *Ann. Surg.* 4:434—40.
74. PADOVAN, (gl. urednik) (2006): Enciklopedijski rječnik humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja, Zagreb. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti. Leksikografski zavod Miroslava Krleže
75. PALMER, L., L. MARTIN (2014): Traumatic coagulopathy- Part 2: Resuscitative strategies. *J. Vet. Emerg. Crit. Care. (San Antonio)*. 24(1). Pp 63–74 doi: 10.1111/vec.12138.
76. PARISI, D. M., K. KOVAL, K. EGOL (2002): Fat embolism syndrome. *Am. J. Orthop.* 31:507—12.
77. PELLIGRA, R., E. C. SANDBERG (1979): Control of intractable abdominal bleeding by external counterpressure. *J. Am. Med. Assoc.* 241(7):708–713.
78. PRITTIE, J. (2010): Controversies related to red blood cell transfusion in critically ill patients. *J. Vet. Emerg. Cri. Care.* 20(2):167– 176.
79. RANGEL-FRAUSTO, M. S., D. PITTET, M. COSTIGAN, T. HWANG, C. S. DAVIS, R. P. WENZEL (1995): The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 273:117-23.
80. REECE, W. O. (editor) (2015): *Duke's Physiology of Domestic Animals*, Thirteen Edition, Published by John Wiley & Sons. Inc. Chapter 12: the Composition and Functions of Blood. Pp 127- 132
81. ROBERTS, I., H. SHAKUR, K. KER, T. COATS (2011): CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane. Database*.

Syst. Rev. Jan. 19(1): CD004896.

82. ROSE, S., I. MARZI (1996): Pathophysiology of polytrauma. *Zentralbl. Chir.* 121:896—913.
83. ROSSAINT, R., B. BOUILLON, V. CERNY, T. J. COATS, J. DURANTEAU, E. FERNÁNDEZ- MONDÉJAR, D. FILIPESCU, B. J. HUNT, R. KOMADINA, G. NARDI, E. A. NEUGEBAUER, Y. OZIER, L. RIDDEZ, A. SCHULTZ, J. L. VINCENT, D. R. SPAHN (2010): Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit. Care.* 14(2):R52. 1–29.
84. ROTSTEIN, O. D. (2003): Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *J. Trauma.* 54 (Suppl. 5):203—6.
85. SAUAIA, A., F. A. MOORE, E. E. MOORE, K. S. MOSER, R. BRENNAN, R. A. READ, P. T. PONS (1995): Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *Trauma.* 38(2):185–193
86. SANTRY, H. P., H. B. ALAM (2010): Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock.* 33(3): 229–241.
87. SCHMIDT, O. I., M. INFANGER, C. E. HEYDE, W. ERTEL (2004): The role of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Eur. J. Trauma.* 30:135—49.
88. SCHOUTEN, M., W. J. WIERSINGA, M. LEVI, T. VAN DER POLL (2008): Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J. Leukoc. Biol.* 83:536–545.
89. SHAKUR, H., I. ROBERTS, R. BAUTISTA, J. CABALLERO, T. COATS, Y. DEWAN, H. EL- SAYED, T. GOGICHAISHVILI, S. GUPTA, J. HERRERA, B. HUNT, P. IRIBHOGBE, M. IZURIERA, H. KHAMIS, E. KOMOLAFE, M. A. MARRERO, J. MEJÍA- MANTILLA, J. MIRANDA, C. MORALES, O. OLAOMI, F. OLLDASHI, P. PEREL, R. PETO, P. V. RAMANA, R. R. RAVI, S. YUTTHAKASEMSUNT, CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS (2010): Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 376(9734): 23–32.
90. SHIRES, G. T. (1964): Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch. Surg.* 88:688–693.
91. SCHULMAN, A. M., J. A. CLARIDGE, G. CARR, D. L. DIENSEN, J. S. YOUNG (2004): Predictors of patients who will develop prolonged occult hypoperfusion following blunt trauma. *J. Trauma.* 57(4):795–800.
92. SIMPSON, S. A., R. SYRING, C. M. OTTO (2009) Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997- 2003): *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* Pp 588- 602

93. SOLOMONOV, E., M. HIRSH, A. YAHIYA, M. M. KRAUSZ (2000): The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit. Care. Med.* 28(3):749–754.
94. SPINELLA, P. C., J. B. HOLCOMB (2009): Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev.* 23:231–240.
95. SUNG, J., G. V. BOCHICCHIO, M. JOSHI, K. BOCHICCHIO, K. TRACY, T. M. SCALEA (2005): Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J. Trauma.* 59(1):80–83.
96. TAYLOR, JR, F. B., C. H. TOH, W. K. HOOTS, H. WADA, M. LEVI (2001): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 86:1327–30.
97. TSAI, A. G., A. HOFMANN, P. CABRALES, M. INTALIGETTA (2010): Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with “fresh” and “old” red blood cells: the experimental evidence. *Transfus. Apher. Sci.* 43(1):69–78.
98. VAN GRIENSEN, M., C. KRETTEK, H. C. PAPE (2003): Immune reactions after trauma. *Eur. J. Trauma.* 29:181–92.
99. VEGA, D., C. D. BADAMI, F. J. CAPUTO, A. C. WATKINS, Q. LU, D. Z. XU, T. L. BEREZINA, S. B. ZAETS, E. FEKETEVA, E. A. DEITCH (2008): The influence of the type of resuscitation fluid on gut injury and distant organ injury in a rat model of trauma/ hemorrhagic shock. *J. Trauma.* 65(2):409– 414.
100. WAYDHAS, C., D. NAST-KOLB, A. TRUPKA, R. ZRTTL, M. KICK, J. WEISHOLLER, L. SCHWEIBERER, M. JOCHUM (1996): Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure. *J. Trauma.* 40: 624-30
101. WICHMANN, M. W., A. AYALA, I. H. CHAUDRY (1998): Severe depression of host immune functions following closed-bone fracture, soft tissue trauma, and haemorrhagic shock. *Crit. Care. Med.* 26:1372—8.
102. WIGGERS, C.J. (1950): Experimental hemorrhagic shock, In: Wiggers C. ed. *Physiology of Shock.* New York: Commonwealth Fund. Pp 121–146.
103. WINTERBOURN, C. C., I. H. BUSS, T. P. CHAN, L. D. PLANK, M. A. CLARK, J. A. WINDSOR (2000): Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Crit. Care. Med.* 28: 143—9.
104. ZIMRIN, A. B. , J. R. HESS. (2009): Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox. Sang.* 96(2):93–103.

6. SAŽETAK

TRAUMATSKA KOAGULOPATIJA U PASA

Traumatska koagulopatija u pasa kao izrazito endogeno stanje razvija se rano u posttraumatskom razdoblju (≤ 1 sat). Neposredna i rana smrtnost uzrokovane traumom posljedica su primarno ozljeda mozga ili značajnog gubitka krvi (hemoragičnog šoka), dok su uzroci kasnijoj smrtnosti posljedica sekundarnih ozljeda mozga te neuspjeli imunološki odgovor organizma pacijenta. Prve nokse (hipoksija, hipotenzija, ozljede organa i mekih tkiva, frakture) a kasnije i sekundarne posljedice (ishemija, reperfuzijske ozljede, operativni zahvati, infekcije) potiču obrambeni odgovor organizma na doživljenu traumu. Obrambeni odgovor sastoji se od lokalnog i sustavnog oslobađanja proupalnih citokina, metabolita arahidonske kiseline, proteina koagulacijskog sustava, komplementa i proteina akutne faze a također i hormonalnih medijatora. Prema kliničkim parametrima, takav imunološki odgovor definira se kao sistemni upalni odgovor (SIRS). Paralelno sa proupalnim medijatorima oslobađaju se i protuupalni medijatori čineći takav odgovor kompenzatorno protuupalnim sindromom (CARS). Neravnoteža između dva navedena odgovora imunološkog sustava, smatra se uzrokom posljedične disfunkcije organa odnosno organizma kao i povećanu prijemljivost infekcijama.

Akutna traumatska koagulopatija je dinamičan proces multifaktorijalne prirode. Čini se kako su opsežne ozljede tkiva u kombinaciji sa sistemnom hipoperfuzijom dva glavna pokretača ATC. Međutim aktivacija neurohormonalnog odgovora, sustavne upale i diseminiranih endotelnih oštećenja također mogu imati bitnu ulogu kao čimbenici razvoja. Hemodilucija, metabolička acidoza i hipotermija dodatno sprječavaju reanimativne napore, ali se ne smatraju pokretačima akutne traumatske koagulopatije. Oštećenje stanica endotela, nakupljanje leukocita, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIC) sa smetnjama u mikrocirkulaciji vode do apoptoze i nekroze stanica parenhimskih organa sa razvojem sindrome multiple organske disfunkcije (MODS) odnosno do zatajenja više organa (MOF).

Ključne riječi: akutna traumatska koagulopatija, koagulacija, sindrom sustavnog upalnog odgovora, diseminirana intravaskularna koagulopatija, reanimacija

7. SUMMARY

TRAUMATIC COAGULOPATHY IN DOGS

Traumatic coagulopathy in dogs as a highly endogenous condition develops early in the post- traumatic period (≤ 1 hour). Immediate and early trauma mortality is primarily due to brain injury or significant blood loss (hemorrhagic shock), while late mortality is caused by secondary brain injury and failure of the patients immune response. First hits (hypoxia, hypotension, organ and soft tissue injuries as well as fractures) and later, secondary hits (ischemia, reperfusion injuries, surgery interventions, infections) stimulate patients defence response to experienced trauma. The defence response consists of the local and systemic release of pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid metabolites, proteins of the contact phase and coagulation cascade, complement and acute- phase proteins and also hormonal mediators. According to clinical parameters such an immune response is defined as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS). In parallel with the pro-inflammatory mediators, anti- inflammatory mediators are released making such a response the compensatory anti-inflammatory syndrome (CARS). An imbalance between the two responses of the immune system is considered to be the cause of the consequent organ disfunction as well as the increased susceptibility to infections.

Acute traumatic coagulopathy is a dynamic process of a multifactorial nature. Combination of the extensive tissues injuries as well as systemic hypoperfusion appear to be two major drivers of ATC. However activation of the neurohormonal response, systemic inflammation and disseminated endothelial damage may also play an essential role as development factors. Hemodilution, metabolic acidosis and hypothermia inhibit resuscitation efforts but are not considered to be the drivers of ATC. Endothelial cell damage, accumulation of leukocytes, disseminated intravascular coagulopathy with disorders of microcirculation leads to apoptosis and necrosis of parenchymal organ cells with development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), or multiple organ failure (MOF).

Keywords: *acute traumatic coagulopathy, coagulation, systemic inflammatory response syndrome, disseminated intravascular coagulation, resuscitation*

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 02. kolovoza 1990. u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole „Markuševac“ upisala sam srednju školu Zdravstveno učilište u Zagrebu, smjer farmaceutski tehničar gdje sam maturirala 2009. godine. Iste godine upisala sam studij Veterinarskog fakulteta u Zagrebu.