

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Šarić Jadrijević

**OBILJEŽJA STARIJIH BOLESNIKA S PRIJELOMOM KUKA, TE
ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA POBOL I SMRTNOST U
PERIOPERACIJSKOM RAZDOBLJU**

Doktorski rad

Split, 2026.

Ovaj doktorski rad se temelji na dva kvalifikacijska rada izrađena na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje te Zavodu za ortopediju i traumatologiju Klinike za kirurgiju, Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split):

Šarić Jadrijev A, Bego A, Lojpur B, Poljak D, Žaja M, Matas J, Pivalica B, Stojanović Stipić S, Čapkun V, Vukojević K, et al. Admission hemoglobin associated with increased mortality in hip fracture surgical patients: an observational study. *Biomedicines*. 2024; 12(9):2041. doi: 10.3390/biomedicines12092041

Jadrijev AŠ, Mitar AM, Bego A, Jukica M, Lojpur B, Poljak D, et al. Thirty-Day Mortality After Hip Fracture Surgery: Association with In-Hospital Adverse Events and Comparative Performance of Comorbidity Indices. *Healthcare*. 2026; 14(13):1870. doi: 10.3390/healthcare14131870

Voditeljica istraživanja: Ana Šarić Jadrijev, dr. med., specijalistica anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split

Mentor: izv. prof. dr. sc. Andre Bratanić, dr. med., specijalist interne medicine, subspecijalist gastroenterologije, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, KBC Split

ZAHVALA

Anajnkčkfna.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija, javnozdravstveni značaj i specifičnosti starijih bolesnika s prijelomom kuka.....	2
1.1.1. Demografski kontekst i javnozdravstveni značaj prijeloma kuka.....	2
1.1.2. Specifična obilježja starijih bolesnika i prijelomi kuka u populaciji starijih bolesnika.....	3
1.2. Kirurško zbrinjavanje prijeloma kuka i anesteziološki pristup	7
1.2.1. Vrste prijeloma kuka i njihovo liječenje.....	7
1.2.2. Vrijeme do operacije	13
1.2.3. Anesteziološki postupci u bolesnika sa prijelomom kuka.....	14
1.3. Perioperacijski stresni odgovor i koagulopatija.....	18
1.3.1. Neuroendokrini odgovor na stres i strategije modulacije.....	18
1.3.2. Koagulopatija izazvana traumom.....	22
1.4. Klinički ishodi i njihovi prediktori	24
1.4.1. Pobol u perioperacijskom razdoblju.....	24
1.4.2. Smrtnost bolesnika s prijelomom kuka	28
1.4.3. Smjernice za perioperacijsku skrb bolesnika s prijelomom kuka	29
1.4.3.1. Klinički i laboratorijski prediktori ishoda.....	30
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	36
2.1. Ciljevi istraživanja	37
2.2. Hipoteze istraživanja.....	37
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	38
3.1. Ispitanici.....	39
3.2. Postupci.....	40
3.2.1. Klinički bodovni sustavi i stratifikacija rizika	42
3.2.2. Komplikacije i neželjeni događaji.....	43
3.2.3. Statistička analiza	43
3.2.4. Etičko odobrenje	46

4. REZULTATI	47
4.1. Prvi dio istraživanja	48
4.1.1. Usporedba dinamike hemoglobina i hematokrita te pragova za primjenu transfuzije s obzirom na spol bolesnika.....	50
4.1.2. Klinički ishodi te čimbenici povezani s mortalitetom.....	54
4.2. Drugi dio istraživanja.....	57
4.2.1. Bolnički neželjeni događaji i smrtnost	59
4.2.2. Modeli temeljeni na početnim podacima i eksploratorni modeli	62
5. RASPRAVA	70
5.1. Ocjena radnih hipoteza	83
6. ZAKLJUČCI	87
6.1. Perioperacijska anemija, transfuzijsko liječenje i mortalitet bolesnika	88
6.2. Intrahospitalne komplikacije, čimbenici rizika i bolnički tijek liječenja.....	88
7. SAŽETAK	90
8. LAIČKI SAŽETAK.....	93
9. SUMMARY	95
10. LAY SUMMARY	98
11. LITERATURA.....	100
12. ŽIVOTOPIS.....	115
OSOBNİ PODATCI.....	116
13. DODATAK	121
PRILOG 1. ASA klasifikacija fizičkog statusa bolesnika (engl. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System, ASA PS klasifikacija).....	122
PRILOG 2. Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. Charlson Comorbidity Index, CCI)	123
PRILOG 3. Elixhauserov indeks komorbiditeta (engl. Elixhauser Comorbidity Index, ECI)	124

POPIS KRATICA

AKI – akutna ozljeda bubrega (engl. *Acute Kidney Injury*)

AO/OTA – Udruga za osteosintezu / Udruga za ortopedsku traumu (njem. *Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen* / engl. *Orthopaedic Trauma Association*)

ASA PS – klasifikacija fizikalnog statusa Američkoga društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*)

AUC – površina ispod ROC krivulje (engl. *Area Under the Curve*)

BCIS – sindrom implantacije koštanog cementa (engl. *Bone Cement Implantation Syndrome*)

BIS – bolnički informacijski sustav

CAR – omjer CRP-a i albumina (engl. *CRP-to-Albumin Ratio*)

CARS – sindrom kompenzacijskog protuupalnog odgovora (engl. *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*)

CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index*)

CCS – Kanadsko kardiovaskularno društvo (engl. *Canadian Cardiovascular Society*)

CEZIH – Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)

CLR – omjer CRP-a i limfocita (engl. *C-reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019. (engl. *Coronavirus Disease 2019*)

COX-2 – ciklooksigenaza-2 (engl. *Cyclooxygenase-2*)

CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive Protein*)

DHS – dinamički vijak za kuk (engl. *Dynamic Hip Screw*)

DOAC – direktni oralni antikoagulansi (engl. *Direct Oral Anticoagulants*)

ECI – Elixhauserov indeks komorbiditeta (engl. *Elixhauser Comorbidity Index*)

ECT – transfuzija koncentrata eritrocita (engl. *Erythrocyte Concentrate Transfusion*)
(premašeno na točno abecedno mjesto)

ERAS – ubrzani oporavak nakon kirurškoga zahvata (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*)

ESAIC – Europsko društvo za anesteziologiju i intenzivnu medicinu (engl. *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

FPG – *Fondazione Policlinico Gemelli*

GNRI – gerijatrijski indeks procjene nutritivnog rizika (engl. *Geriatric Nutritional Risk Index*)

HAP – bolnički stečena upala pluća (engl. *Hospital-Acquired Pneumonia*)

Hb – hemoglobin

HLOS – duljina boravka u Zavodu za ortopediju i traumatologiju (engl. *Hospital Length of Stay*)

HPA – hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna os (engl. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*)

hs-cTn – visokoosjetljivi srčani troponin (engl. *high-sensitivity Cardiac Troponin*)

Htc – hematokrit

ICU – jedinica intenzivnog liječenja (engl. *Intensive Care Unit*)

IL-1, -4, -6, -8, -10 – interleukin-1, -4, -6, -8, -10

IQR – međukvartilni raspon (engl. *Interquartile range*)

KBC Split – Klinički bolnički centar Split

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LCP – kompresijska ploča sa zaključavanjem (engl. *Locking Compression Plate*)

LOS – duljina bolničkoga liječenja (engl. *Length of Stay*)

LTS, RTS – liberalna i restriktivna transfuzijska strategija (engl. *Liberal Transfusion Strategy, Restrictive Transfusion Strategy*)

MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*)

MLR – omjer monocita i limfocita (engl. *Monocyte-to-Lymphocyte Ratio*)

MMA – multimodalna analgezija (engl. *Multimodal Analgesia*)

NHFS – Nottinghamski bodovni sustav za prijelom kuka (engl. *Nottingham Hip Fracture Score*)

NLR – omjer neutrofila i limfocita (engl. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*)

NT-proBNP – N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida (engl. *N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide*)

OR – omjer šansi (engl. *Odds Ratio*)

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. *Plasminogen Activator Inhibitor-1*)

PFF – proksimalna fraktura femura (engl. *Proximal Femoral Fracture*)

PFNA – proksimalni femoralni čavao s antirotacijskom oštricom (engl. *Proximal Femoral Nail Antirotation*)

PMI – perioperacijski infarkt miokarda (engl. *Perioperative Myocardial Infarction*)

POD – postoperativni delirij (engl. *Postoperative Delirium*)

PROSPECT – Radna skupina za specifične postupke u liječenju postoperativne boli (engl. *Procedure Specific Postoperative Pain Management*)

RAAS – reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sustav (engl. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*)

RCRI – revidirani indeks srčanog rizika (engl. *Revised Cardiac Risk Index*)

ROC – operativna obilježja primatelja (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

SAM – simpatičko-adrenalno-medularna os (engl. *Sympathetic-Adrenal-Medullary axis*)

SIRS – sindrom sistemskoga upalnog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

STROBE – smjernice za izvještavanje o opservacijskim studijama u epidemiologiji (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

Th1, Th2 – T-pomagačke stanice tipa 1, tipa 2 (engl. *T helper cells type 1, type 2*)

TIC – koagulopatija uzrokovana traumom (engl. *Trauma-Induced Coagulopathy*)

TNF- α , - β – faktor nekroze tumora alfa, beta (engl. *Tumor Necrosis Factor alpha, beta*)

tPA – tkivni aktivator plazminogena (engl. *Tissue Plasminogen Activator*)

TXA – traneksamična kiselina (engl. *Tranexamic Acid*)

UTI – infekcija mokraćnog sustava (engl. *Urinary Tract Infection*)

VTE – venska tromboembolija (engl. *Venous Thromboembolism*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

1. UVOD

1.1. Epidemiologija, javnozdravstveni značaj i specifičnosti starijih bolesnika s prijelomom kuka

1.1.1. Demografski kontekst i javnozdravstveni značaj prijeloma kuka

Starenje je biološki proces nakupljanja brojnih molekularnih i staničnih oštećenja koja dovode do postupnog smanjenja fizičkih i mentalnih sposobnosti te stalnog rasta rizika od obolijevanja i smrti. Ujedinjeni narodi su razdoblje od 2021. do 2030. proglasili Desetljećem zdravog starenja, a koordinacija ovog projekta povjerena je Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization*, WHO) s ciljem smanjenja nejednakosti u zdravstvu te poboljšanja života starijih osoba, njihovih obitelji i zajednica (1). Zdravo starenje se definira kao proces razvijanja i održavanja funkcionalnih sposobnosti koje omogućuju dobrobit u starijoj dobi. Preduvjet zdravog starenja nije odsutnost bolesti, već adekvatna kontrola postojećih zdravstvenih stanja. Ovaj koncept se izravno nastavlja na ranije utemeljen model aktivnog starenja, koji je u fokusu imao sudjelovanje pojedinaca u društvu i očuvanje kvalitete života (2).

Demografski podaci pokazuju kako je starenje populacije globalni trend koji se odvija vrlo brzo. Predviđa se da će se do 2030. godine broj osoba starijih od 60 godina povećati za 34%, do 2050. godine taj broj će se udvostručiti, a populacija starijih od 80 godina će se utrostručiti. Već 2020. godine broj osoba u dobi od 60 godina i više premašio je broj djece mlađe od 5 godina. Do 2050. godine starijih od 60 godina bit će dvostruko više nego djece mlađe od 5 godina, a populacija starijih od 60 godina premašit će i broj adolescenata te mladih u dobi od 15 do 24 godine (3). Žene u prosjeku žive dulje od muškaraca i tako čine većinu starijeg stanovništva, posebice u dubokoj starosti. Iako se predviđa da će se stope preživljavanja muškaraca postupno približiti onima u žena, u 2050. godini žene će i dalje činiti većinu populacije starije od 65 godina. Ova demografska tranzicija započela je u razvijenim zemljama, no trenutačno se najbrže odvija u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom. Do 2050. godine čak 80% svjetskog stanovništva starijeg od 60 godina živjet će upravo u tim regijama (3).

U korak s ovim demografskim promjenama bilježi se i linearan porast broja dijagnosticiranih prijeloma kuka (4). Prijelomi kuka se ubrajaju među najčešće ozljede i

vodeći su uzrok hospitalizacije u populaciji starih i vrlo starih osoba. U Republici Hrvatskoj prijelomi kuka nalaze se među najučestalijim dijagnozama kod bolesnika starijih od 65 godina. U dobnoj skupini starijih od 85 godina oni su vodeći uzrok hospitalizacije, uz višu incidenciju među ženama u svim dobnim skupinama (5,6). Zbrinjavanje ovih pacijenata predstavlja golem izazov za zdravstvene sustave diljem svijeta, a s obzirom na starenje stanovništva, to će opterećenje i dalje rasti (7-11). Procjenjuje se da će se do 2050. godine broj prijeloma kuka povećati za 1,9 puta. Pritom se značajniji porast, od 2,4 puta, očekuje u populaciji muškaraca, dok se u populaciji žena očekuje povećanje od 1,7 puta (12).

Prijelomi kuka generiraju iznimno visoke izravne troškove akutnog liječenja i dugotrajne rehabilitacije uslijed gubitka zdravlja, invaliditeta i posljedičnog gubitka neovisnosti. Jednako su važni i neizravni troškovi koji proizlaze iz izostanaka s posla, smanjenja produktivnosti te narušene kvalitete života članova obitelji i skrbnika osoba s prijelomom. Dodatno, ove ozljede stvaraju znatan pritisak na socijalni sustav jer dio bolesnika nakon prijeloma kuka zahtijeva institucionalizaciju u domovima za starije i nemoćne. Slijedom navedenog, prijelomi kuka ne predstavljaju samo sve učestaliji medicinski i javnozdravstveni fenomen, nego i socioekonomski problem koji duboko utječe na pojedince, obitelji i cjelokupno društvo (13).

1.1.2. Specifična obilježja starijih bolesnika i prijelomi kuka u populaciji starijih bolesnika

Biološki proces starenja samo je djelomično povezan s kronološkom dobi pojedinca. Suvremena medicina se odmiče od kronološke dobi kao kriterija starosti te definira gerijatrijskog bolesnika kroz sindrom krhkosti, multimorbiditete i gubitak funkcionalne neovisnosti. Međutim, u epidemiološkoj praksi i dalje je aktualna kronološka klasifikacija WHO. Prema njoj razlikujemo raniju, srednju i duboku starost, odnosno starije osobe koje imaju između 60 i 75 godina, stare od 76 do 90 godina te vrlo stare osobe koje su starije od 91 godinu (14).

Prijelomi kuka znatno su češći kod žena (12). Većina bolesnika hospitaliziranih s prijelomom kuka starija je od 75 godina (15). Često imaju složenu medicinsku

pozadinu, brojne komorbiditete te istodobno uzimaju više lijekova. Udio bolesnika s prijelomom kuka koji do trenutka ozljede uzimaju antikoagulantne ili antitrombotične lijekove je između 30 i 40 %, od čega oko 2 % otpada na direktne oralne antikoagulantne lijekove (engl. *Direct Oral Anticoagulants*, DOAC) (16). Primjena varfarina u stalnom je padu, a bilježi se porast primjene DOAC-a (17,18).

Anemija predstavlja najučestaliji hematološki poremećaj u starijoj dobi i izravno je povezana sa slabljenjem funkcionalnog statusa te tjelesnih sposobnosti (19). Prevalencija joj varira od 12 do 47 %, ovisno o tome žive li starije osobe u zajednici, jesu li hospitalizirane ili borave u domovima za starije i nemoćne (20-22). Klasični kriteriji WHO za definiciju anemije temelje se na koncentraciji hemoglobina (Hb). Iako su uspostavljeni još 1968. godine, potvrđeni su i predstavljeni u novim smjernicama prema kojima se anemijom smatra vrijednost Hb niža od 130 g/L u muškaraca, 120 g/L u netrudnih žena te niža od 110 g/L kod trudnica (23). U literaturi, međutim, postoje nesuglasice: jedni autori predlažu da granica za anemiju bude vrijednost Hb niža od 120 g/L za oba spola, dok drugi smatraju da vrijednost Hb ispod 130 g/L za oba spola treba označavati anemiju (24,25). Iako razina Hb opada s godinama, anemija u starijoj dobi nije fiziološka posljedica starenja i prepoznaje se kao potencijalno izlječivo stanje koje korelira s nepovoljnim ishodima liječenja kod starijih bolesnika (20,26,27). Anemija u starijih osoba povezana je s višom incidencijom kardiovaskularnih bolesti, kognitivnim oštećenjem, smanjenim fizičkim kapacitetom, lošijom kvalitetom života te povišenim rizikom od padova i prijeloma. Značajno produljuje boravak u bolnici i povećava rizik od smrtnosti, posebno one povezane s kardiovaskularnim incidentima (28).

Da bi se prikazala ozbiljnost anemije, WHO klasificira anemije u 3 kategorije: blagu, umjerenu i tešku. Iznad 80 % (između 85 i 92 %) granične vrijednosti Hb označava blagu anemiju, između 80 i 60 % umjerenu, a manje od 60 % (između 62 i 70 %) granične vrijednosti Hb tešku anemiju (23). Budući da je u starijih osoba anemija obično blagog stupnja (Hb između 110 i 129 g/L za muškarce, odnosno 110 i 119 g/L za žene), u praksi se često doživljava klinički beznačajnom. Zbog toga je često nedovoljno dijagnosticirana i neliječena tijekom bolničkog liječenja starijih pacijenata (26).

Etiološki razlikujemo nutritivnu anemiju, anemiju kronične bolesti, a u otprilike trećine bolesnika anemija je neobjašnjiva uzroka i ne može se pripisati podležućoj bolesti ili procesu (29,30). Nerijetko je anemija povezana s malignom bolešću.

U skladu sa multifaktorijsalnošću, terapijski principi moraju biti strogo individualizirani. Kada Hb padne do određene točke i više od 40 % volumena krvi se akutno izgubi, transfuzija krvi je apsolutno indicirana kako bi se povećao kapacitet prijenosa kisika i poboljšali ishodi pacijenata (31). Laboratorijske vrijednosti Hb i hematokrita (Htc) pri kojima se započinje transfuzijsko liječenje nazivaju se transfuzijski pragovi. Liberalna transfuzijska strategija (LTS) koristi vrijednost Hb od 100 g/L kao prag za transfuziju i ima za cilj održavanje Hb između 100 i 120 g/L (31). Međutim, s obzirom na to da se transfuzijsko liječenje oslanja na dobrovoljno darivanje, krv predstavlja skup i ograničen resurs (32,33). Dodatno, alogena transfuzija krvi nije bez rizika i u imunološkom smislu se smatra transplantacijom tkiva (24). Iz tog razloga suvremene smjernice za upravljanje krvlju pacijenata (engl. *Patient Blood Management*, PBM) daju prednost restriktivnoj transfuzijskoj strategiji (RTS). Kod odraslih, kritično bolesnih pacijenata koji ne krvare aktivno, RTS indicira transfuziju tek kada vrijednost Hb padne ispod 70 g/L ili se simptomi anemije manifestiraju (34). U perioperativnom razdoblju, ako nema akutne miokardijalne ili cerebrovaskularne ishemije, transfuzija nije prikladna za bolesnike čija je razina Hb viša od 80 g/L, a ciljne vrijednosti treba održavati u rasponu između 70 i 90 g/L. Ipak, pacijenti koji se podvrgavaju velikim ortopedskim ili kardiokirurškim zahvatima, kao i oni s postojećim kardiovaskularnim bolestima, zahtijevaju viši transfuzijski prag, odnosno održavanje vrijednosti Hb iznad 80 g/L (31,35).

U gerijatrijskih bolesnika iznimno čest je i sindrom krhkosti (36). Riječ je o višedimenzionalnom i dinamičnom stanju multisistemske disfunkcije karakteriziranom padom rezervi i funkcija, uslijed čega je ugrožena sposobnost organizma da uspostavi homeostazu nakon izloženosti akutnim stresorima, uključujući i anemiju (21,37). Iako je smanjenje fiziološke rezerve dio normalnog procesa starenja, krhkost predstavlja patološki, ubrzani oblik tog procesa. Rizik od razvoja sindroma krhkosti značajno se povećava s porastom kronološke dobi, u prisutnosti komorbiditeta, niske fizičke aktivnosti, neadekvatnog nutritivnog unosa i lošijeg socioekonomskog statusa (37).

Unatoč nepostojanju standardiziranih dijagnostičkih kriterija, ovim pacijentima je zajednička mišićna slabost, usporen hod, niska fizička aktivnost, subjektivni osjećaj iscrpljenosti te nenamjerni gubitak tjelesne težine (38). Pothranjenost, koja je usko povezana s krhkošću, je prisutna u 7 do 26 % bolesnika s prijelomom kuka u trenutku prijema u bolnicu (39).

Progresivni gubitak mišićne i koštane mase u starijoj dobi dovodi do razvoja sarkopenije i osteoporoze, odnosno sindroma osteosarkopenije, posebno kod starijih žena u postmenopauzi (40). Zajednički nazivnici ovih stanja su kronična upala niske razine povezana sa starenjem (engl. *inflammaging*), promjene u sastavu tijela te hormonska neravnoteža (41). Sarkopenija je u ovoj populaciji prisutna u rasponu od 11 do 76,4 % bolesnika, ovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima. Česta je među odraslim osobama starije dobi, ali može se pojaviti i ranije u životu. Definiraju je niske razine triju parametara: mišićne snage, mišićne mase i tjelesne izvedbe (42). Istraživanja potvrđuju kako je sarkopenija značajno povezana s blagim kognitivnim poremećajem, Alzheimerovom bolešću te drugim oblicima demencije (43).

Učestalost demencije raste paralelno s globalnim starenjem populacije i predstavlja čimbenik rizika za nastanak prijeloma kuka (44). Neurološke bolesti, koje narušavaju stabilnost i koordinaciju, u kombinaciji s osteoporozom izravno uzrokuju učestale padove. Prijelomi kuka u populaciji starijih ljudi obično su rezultat traume niske energije, najčešće običnog pada sa stajalice visine (45,46). Analize biomehaničkih sila koje se stvaraju tijekom pada pokazuju da sile udarca na područje kuka višestruko premašuju normalna fiziološka opterećenja kostiju, što može dovesti do prijeloma čak i u osoba s očuvanom gustoćom kosti. Stoga se u prevenciji pada, a time i prijeloma kuka, naglašava ključna uloga pravovremenih, proaktivnih mjera poput ciljanog jačanja miškulature i kognitivnog treninga. Dok su pasivne mjere nužne za trenutnu zaštitu, proaktivne strategije su dugoročno učinkovitije (46).

Osteoporozi karakterizira gubitak guste trabekularne mreže, stanjenje kortikalnog dijela i povećanje promjera vrata bedrene kosti, što povećava osjetljivost kosti na savijanje (8). Iako je češća u populaciji žena, obolijevaju i muškarci. Procjenjuje se da će svaka treća žena i svaki peti muškarac stariji od 50 godina doživjeti barem jedan osteoporotični prijelom nekad tijekom života (47). Unatoč jasnim rizicima,

svega oko 10 % bolesnika s prijelomom kuka je uzimalo specifične lijekove protiv osteoporoze u godini koja je prethodila ozljedi (12). Primijećen je i spolni disparitet u poslijeoperacijskom periodu: specifične lijekove protiv osteoporoze prima dvostruko manje muškaraca nego žena (12).

1.2. Kirurško zbrinjavanje prijeloma kuka i anesteziološki pristup

1.2.1. Vrste prijeloma kuka i njihovo liječenje

Pod pojmom prijelom kuka u kliničkoj se praksi podrazumijeva prijelom proksimalnog dijela femura, odnosno gornjeg dijela bedrene kosti (lat. *fractura femoris proximalis*, engl. *proximal femoral fracture*, PFF). Prema službenoj klasifikaciji Udruženja za osteosintezu i Udruženja za ortopedsku traumu (njem. *Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/ Orthopaedic Trauma Association*, AO/OTA) razlikujemo prijelome glave femura (31C), prijelome vrata femura (31B) te prijelome trohanterne regije (31A), pertrohanterne, intertrohanterne i subtrohanterne prijelome femura. Struktura i biomehanika kosti značajno se razlikuju među navedenim anatomskim područjima.

Trohanterni prijelomi su ekstrakapsularni prijelomi jer su anatomske smješteni izvan zglobne čahure kuka, a linija prijeloma nalazi se između velikog i malog trohantera ili se širi do otprilike 5 cm ispod malog trohantera, distalno prema dijafizi femura (15,48). Ovi prijelomi u starijoj populaciji su obično povezani s uznapredovalom osteoporozom (15). Nasuprot njima, prijelomi vrata bedrene kosti imaju liniju prijeloma smještenu unutar samog zgloba kuka pa ih nazivamo intrakapsularnim prijelomima. Prijelomi glave bedrene kosti su rjeđi, izravno zahvaćaju zglobnu površinu, gotovo su uvijek udruženi s traumatskim iščašenjem kuka i posljedica su visokoenergetske traume.

Stabilnost prijeloma predstavlja jedan od najvažnijih čimbenika pri odabiru metode kirurškog liječenja. Stabilni trohanterni prijelomi karakterizirani su očuvanim posteromedijalnim korteksom te omogućuju prijenos opterećenja nakon osteosinteze. Nasuprot tome, nestabilni prijelomi uključuju usitnjene prijelomne fragmente, gubitak

medijalnog potpornog zida ili širenje prijelomne linije u subtrohanternu regiju, zbog čega zahtijevaju biomehanički stabilnije implantate, najčešće intramedularne čavle (48).

Kod intrakapsularnih prijeloma vrata bedrene kosti, posebice onih s pomakom ulomaka, dolazi do rupture krvnih žila i prekida cirkulacije, zbog čega može nastati avaskularna nekroza glave bedrene kosti. Vaskularizacija glave femura ovisi o retinakularnim žilama, a posebno o lateralnoj epifiznoj arteriji, koja pridonosi sa 70 do 80% vaskularne opskrbe. Prijelom uzrokuje vaskularne lezije, koje su pak glavni uzrok nekroze. Prema dostupnim podacima, pomak fragmenata kod prijeloma vrata bedrene kosti u starijoj dobi značajno kompromitira perfuziju glave femura i uzrokuje smanjenje krvnog protoka kroz glavu kosti do 60 % (49). Uz izravnu mehaničku rupturu žila, na kompromitaciju cirkulacije utječu i drugi čimbenici. Razvoj intrakapsularnog hematoma unutar zatvorenog zglobnog prostora dovodi do naglog porasta tlaka i efekta tamponade. Taj povišeni tlak uzrokuje okluziju venskog drenažnog sustava unutar kapsularnog prostora, čime se dodatno potencira ishemija. Kasnija deformacija glave nije posljedica izravne stanične smrti, već je posljedica cijeljenja koje potječe iz okolne žive kosti. Kod posttraumatske nekroze, brza proliferacija tkiva prodire u glavu, uz značajnu osteogenezu. Patološki prijelomi nastaju na granici između nove i nekrotične kosti (49). Dodatni problem predstavlja činjenica da se vrat bedrene kosti nalazi unutar zglobne čahure kuka. Sinovijalna membrana oblaže zglob s unutarnje strane i reflektira se izravno na vrat bedrene kosti. Zbog toga na tom dijelu kosti ne postoji pravi, funkcionalni periost te intrakapsularni prijelomi vrata ne mogu cijeliti stvaranjem vanjskog, periostalnog kalusa, što je inače standardni i najbrži način cijeljenja dugih kostiju. Vrat bedrene kosti cijeli isključivo endostalno, odnosno iznutra, putem krvnih žila i stanica iz same koštane srži.

Prijelomi kuka u pravilu zahtijevaju operativno zbrinjavanje, a glavni cilj kirurškog liječenja je stabilizacija koja omogućuje rano i potpuno opterećenje ekstremiteta (50-54). Čak i kod pacijenata koji prije ozljede nisu bili pokretni, prijelomi se primarno zbrinjavaju kirurški, najčešće osteosintezom, kako bi se suzbila refrakтерна bol i omogućilo posjedanje bolesnika (8). Konzervativno liječenje s predvidljivim ishodima može se smatrati relevantnom opcijom samo kod iznimno krhkih, terminalno

bolesnih pacijenata kod kojih bi sam operativni zahvat te opća ili regionalna anestezija predstavljali nerazmjerno visok perioperacijski rizik (52).

Kirurško liječenje prijeloma vrata bedrene kosti temelji se na dva osnovna principa: osteosintezi (unutarnjoj fiksaciji) ili artroplastici (ugradnji endoproteze). Strategija liječenja ovisi o stabilnosti zgloba, veličini odlomljenog fragmenta kosti, stupnju pomaka i dobi bolesnika. Kod mlađih bolesnika primjenjuje se osteosinteza s ciljem očuvanja biološkog zgloba, dok se kod starijih prednost daje artroplastici koja se može razmotriti i kod odabranih bolesnika s izrazito nestabilnim prijelomima, uznapredovalim osteoartritisom ili kada nije moguće očekivati stabilnu osteosintezu. Osteosinteza u području vrata bedrene kosti povezana je s većim rizikom od specifičnih lokalnih komplikacija, poput sekundarnog pomaka ulomaka, nesrastanja kosti (razvoj pseudoartroze u do 30 % slučajeva) te avaskularne nekroze glave bedrene kosti (50). Uz pseudoartrozu i avaskularnu nekrozu, komplikacije osteosinteze uključuju: sekundarni gubitak repozicije, prorezivanje glave femura implantatom (engl. *cut-out*) i mehanički neuspjeh osteosintetskog materijala. Ove komplikacije posljedično dovode do nastanka posttraumatskih deformiteta i sekundarne koksartroze. Iz tog se razloga osteosinteza u području vrata bedrene kosti primjenjuje prvenstveno kod prijeloma s minimalnim pomakom ulomaka, nakon uspješne anatomske repozicije. Mlađa, biološka dob bolesnika, visoka razina aktivnosti, odsutnost prethodnog artritisa te dobra kvaliteta kosti su čimbenici koji idu u prilog osteosintezi kojom se čuva biološka glava bedrene kosti. No, i nakon artroplastike moguće su komplikacije: luksacija, periprotetski prijelom, infekcija, tromboembolijske komplikacije te aseptično labavljenje implantata (52-54).

Kod pacijenata mlađih od 65 godina primarni je cilj očuvanje zglobne glave, bez obzira na inicijalni stupanj pomaka. Kod pacijenata starijih od 65 godina poštenija fiksacija je opcija u slučaju očuvane vaskularizacije, dok je artroplastika indicirana tamo gdje je vaskularna opskrba kompromitirana, bez obzira na tip prijeloma (49). Ako je prijelom stabilan i bez značajnog pomaka, ali pokazuje loš vaskularni status, ugradnja endoproteze ima prednost pred fiksacijom. U situacijama granične vaskularizacije, dob i opće stanje bolesnika ključni su čimbenici u donošenju odluke. Pritom se uzima u obzir

kronološka dob (s pragom od 80 godina nakon kojeg se u pravilu indicira artroplastika), ali i fiziološka dob bolesnika. Između 65. i 80. godine života, pacijent može biti ili „fiziološki mlad“ ili „fiziološki oslabljen“, ovisno o pridruženim komorbiditetima. Presudan čimbenik u donošenju odluke jest procijenjeno očekivano trajanje života, koje se inicijalno evaluira stupnjem bolesnikove neovisnosti (mjesto stanovanja, mobilnost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti). Navedeni parametri neizravno oslikavaju i kognitivni status. Pacijent koji se smatra „fiziološki mladim“, živi samostalno, hoda bez tuđe pomoći, neovisan je u svakodnevnom životu i nema teških komorbiditeta, ima procijenjeni očekivani životni vijek dulji od 10 godina te je kod njega opravdano pokušati očuvanje zgloba fiksacijom. Nasuprot tome, pacijent koji sustavno ovisi o tuđoj pomoći ili pomagalima za hodaње, živi u institucionalnoj skrbi te ima složenu anamnezu, smatra se „fiziološki oslabljenim“ s kraćim očekivanim životnim vijekom, zbog čega je kod njega primarni izbor artroplastika kuka (49). Odluka osteosinteza ili artroplastika se, dakle, temelji na biološkoj dobi, funkcionalnom statusu, kvaliteti kosti i očekivanom životnom vijeku, a ne isključivo na kronološkoj dobi.

Kod bolesnika starije dobi s prisutnim pomakom ulomaka u području vrata bedrene kosti, ozljede se u većini slučajeva primarno zbrinjavaju aloartroplastikom, bilo hemiartroplastikom ili totalnom artroplastikom kuka. Kod totalne endoproteze kuka mijenjanju se oba dijela zgloba: femoralni dio i acetabulum. Kod parcijalne proteze mijenja se samo femoralni dio (glava i vrat bedrene kosti). Nadalje, razlikujemo unipolarnu (monopolarnu) i bipolarnu (biartikularnu) parcijalnu protezu. Akronim PEP označava parcijalnu endoprotezu, no u kliničkom radu se koristi kao sinonim za unipolarnu parcijalnu protezu, dok akronim BEP opisuje bipolarnu parcijalnu protezu. Unipolarna se sastoji od fiksne glave, a svo gibanje u zglobu se odvija između glave proteze i bolesnikova acetabuluma. S vremenom dolazi do trošenja acetabuluma tako da se ova vrsta proteze ugrađuje bolesnicima s vrlo niskim funkcionalnim zahtjevima i kraćim očekivanim životnim vijekom. Bipolarna ima glavu složenu od 2 dijela: unutar veće glave nalazi se manja unutarnja glava te postoje 2 neovisne točke kretanja: gibanje između male i velike glave te gibanje između vanjske glave i bolesnikova acetabuluma. Na taj način je trenje na bolesnikov acetabulum značajno smanjeno, odgađa se erozija i

manji je rizik od iščašenja u usporedbi s unipolarnom varijantom. Totalna zamjena kuka preferirana je metoda za nestabilne prijelome s pomakom kod bolesnika s očuvanom funkcijom, dok hemiartroplastiku treba razmatrati kod vrlo starih pacijenata te onih s teškim sustavnim bolestima (55).

Artroplastika kuka može se izvesti posterolateralnim, direktnim lateralnim ili prednjim kirurškim pristupom (51). Odabir pristupa utječe na opseg preparacije mekih tkiva, intraoperacijski gubitak krvi, intenzitet poslijeoperacijske boli te profil komplikacija. Iz anesteziološke perspektive, navedene razlike mogu imati utjecaj na perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika i plan multimodalne analgezije.

S obzirom na to da kod trohanernih prijeloma glava bedrene kosti zadržava bazu svoje vaskularne opskrbe pa rizik od nekroze nije primarni problem, oni se gotovo u pravilu zbrinjavaju kirurškom fiksacijom, odnosno osteosintezom, primjenom ekstramedularnih ili intramedularnih implantata. Prijelomi u trohanternoj regiji zbrinjavaju se kratkom varijantom proksimalnog femoralnog čavla (engl. *Proximal Femoral Nail*, PFN), dok subtrohanterni prijelomi zahtijevaju zbrinjavanje dugom varijantom PFN-a (52). Izbor kratkog ili dugog čavla ovisi o konfiguraciji prijeloma. Femoralni čavao s antirotacijskom oštricom (eng. *Proximal Femoral Nail Antirotation*, PFNA) je biomehanički prilagođen starijoj dobi i primjenjuje se kod nestabilnih trohanernih prijeloma. PFN i PFNA su intramedularni implantati. Općenito, osteosinteza intramedularnim čavlom predstavlja jednu od najčešće izvođenih operacija u suvremenoj traumatologiji (8). Ekstramedularni implantati se fiksiraju izvana, na vanjsku površinu kosti, a predstavnici su: dinamički vijak za kuk (engl. *Dynamic Hip Screw*, DHS) i proksimalna femoralna zaključana ploča (eng. *Locking Compression Plate*, LCP). DHS se koristi kod jednostavnih, stabilnih intertrohanernih i pertrohanernih prijeloma, dok se LCP koristi kod izrazito kompleksnih prijeloma trohanterne i subtrohanterne regije te predstavlja alternativnu metodu u odabranim slučajevima (56).

Kod nestabilnih intertrohanernih prijeloma, kao i kod pacijenata s već postojećim poremećajima (kao što je osteoartritis), pacijenata koji pate od komplikacija vezanih za krevet (dekubitus, respiratorne i urinarne infekcije itd.) i pacijenata koji traže

hitne aktivnosti s opterećenjem, indicirana je artroplastika kuka. Međutim, prati ih visoka učestalost komplikacija, poput dislokacije, labavljenja implantata i insuficijencije abduktora (55).

Odluka između osteosinteze ili artroplastike kod gerijatrijskih bolesnika s prijelomom kuka ne ovisi isključivo o anatomskej lokaciji prijelomne pukotine. Svakako se mora voditi računa i o brzini funkcionalnog oporavka te stresnom odgovoru koji generira svaka pojedina vrsta operacije. Osteosinteza primjenom ekstramedularnih ili intramedularnih implantata u pravilu predstavlja pošteniji kirurški zahvat koji karakterizira manji inicijalni gubitak krvi i kraće trajanje, no proces instrumentalnog prodiranja i struganja medularnog kanala uzrokuje nagli porast intraosalnog tlaka. To može dovesti do utiskivanja koštane srži i otpuštanja masnih mikroembolusa u sistemsku cirkulaciju, što izravno aktivira vaskularni endotel i potiče dodatno otpuštanje proupalnih medijatora, prvenstveno interleukina-6 (IL-6) (57). Tehnološki napredak i uvođenje modernih operacijskih tehnika drastično smanjuju volumen embolusa, te se transesofagealnom ehokardiografijom u tim slučajevima otkriva minimalna mikroembolizacija (58). Prema tome, izbor početne strategije liječenja prijeloma može biti ključan za ukupni ishod pacijenata (59,60). Dodatno, u bolesnika s uznapređovalom osteoporozom osteosinteza može biti nestabilna, što uvjetuje odgodu ranog opterećenja ekstremiteta, a dugotrajnija poslijeoperacijska imobilizacija posljedično produljuje fazu kompenzacijskog protuupalnog odgovora (engl. *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*, CARS), čime se drastično povećava rizik od hipostatskih i infektivnih komplikacija (61).

Artroplastika je opsežniji kirurški zahvat koji zahtijeva šire ogoljenje mekih tkiva, što uzrokuje masivno inicijalno otpuštanje primarnih proupalnih citokina, posebice faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i interleukina-1 (IL-1) (62,63). Dodatni patofiziološki stresor kod ugradnje proteza jest primjena koštanog cementa, čija egzotermna reakcija i lokalni toksični učinak monomera mogu izazvati sindrom implantacije koštanog cementa (engl. *Bone Cement Implantation Syndrome*, BCIS), koji se očituje naglim razvojem intraoperacijske hipotenzije, hipoksije i plućne hipertenzije (64-66). Unatoč većem inicijalnom kirurškom stresu, artroplastika pruža neprocjenjivu

kliničku prednost jer omogućuje trenutačnu mehaničku stabilnost i postizanje punog oslonca već prvog poslijeoperacijskog dana.

1.2.2. Vrijeme do operacije

Operacijsko zbrinjavanje prijeloma kuka predstavlja operaciju odgođene hitnosti, odnosno urgenciju. Donedavno je vrijedilo mišljenje kako sve operacije treba izvesti unutar 24 sata. Sada većina relevantnih studija i aktualne smjernice sugeriraju da bi se operacija prijeloma kuka trebala izvesti unutar 48 sati od nastanka prijeloma (67,68). U Ujedinjenom Kraljevstvu je taj preporučeni period nešto kraći i iznosi 36 sati (16). Istovremeno pojedina istraživanja zastupaju stajalište kako točno vrijeme operacije nije bitno jer nema presudan utjecaj na ishod, osim na duljinu hospitalizacije (69,70). Dio autora smatra da je nužan globalni konsenzus o točnom vremenu izvođenja operacija (71). Svi se, međutim, slažu oko toga da operaciju za očuvanje glave bedrene kosti treba obaviti što prije, svakako unutar 24 sata, a najbolje jamstvo preživljavanja i vaskularizacije glave bedrene kosti je osteosinteza koja se izvede unutar maksimalno 10 do 12 sati (49). Istraživanja s kirurškim zahvatima unutar 6 sati od postavljanja dijagnoze pokazala su da takav pristup ne smanjuje značajno rizik od ukupne smrtnosti ili razvoja većih sustavnih komplikacija, ali značajno smanjuje prevalenciju poslijeoperacijskog delirija, skraćuje duljinu hospitalizacije te značajno ubrzava mobilizaciju bolesnika poslije operacije (72). Nasuprot tome, kašnjenje operacije povezano je s produljenim boravkom u bolnici, učestalijom pojavom komplikacija i povećanom stopom smrtnosti (44,73-75).

Bolesnici s većim komorbiditetnim opterećenjem često imaju dulje vrijeme do operacije (engl. *time to surgery*, TTS) (68). Pod pojmom TTS standardno se podrazumijeva vremenski interval od prijema u bolnicu i postavljanja dijagnoze do ulaska u operacijsku dvoranu, iako su u nekim istraživanjima analizira vrijeme od same ozljede do operacije, odnosno od ozljede do prijema u bolnicu (76). Često je TTS produljeno zbog opsežne prijeoperacijske obrade koja u pravilu kod pacijenata s teškim općim stanjem traje dulje od 24 sata (77). Na odgodu operacija često utječu i organizacijski razlozi, primjerice nedostupnost operacijske dvorane. Nedostatak osoblja

ili dan u tjednu kada je pacijent zaprimljen u bolnicu nisu se pokazali kao značajni faktori koji utječu na produljenje TTS, ali vrlo često je razlog za odgodu uzimanje oralne antikoagulantne terapije (78,79). Prema dostupnim podacima, operacija se u bolesnika s prijelomom kuka na kroničnoj terapiji DOAC-ima u pravilu odgađa dulje od 36 sati (16).

Aktualne smjernice identificiraju sedam medicinski opravdanih razloga za privremenu odgodu operacije:

1. koncentracija Hb manja od 80 g/L,
2. plazmatska koncentracija natrija <120 mmola/L ili >150 mmola/L, koncentracija kalija $<2,8$ mmol/L ili $>6,0$ mmol/L,
3. nekontrolirana šećerna bolest,
4. nekontrolirano ili akutno nastalo zatajenje lijevog ventrikula,
5. srčana aritmija sa odgovorom ventrikula većim od 120 /min koja se može korigirati,
6. upala pluća praćena sepsom,
7. reverzibilna koagulopatija.

Operaciju treba odgoditi samo kada koristi dodatnog medicinskog liječenja i stabilizacije pacijenata nadmašuju rizike odgađanja zahvata. Sama odgoda, zbog produljene imobilizacije i boli, u daleko većoj mjeri doprinosi nastanku komplikacija i nepovoljnim ishodima. U tom kontekstu, prijeoperacijske kardiološke konzultacije u kliničkoj praksi oduzimaju dragocjeno vrijeme i redovito dovode do kašnjenja operacije, zbog čega je u svakom pojedinom slučaju ključno procijeniti hoće li nalaz tih konzultacija uopće promijeniti anesteziološki plan (44). Ne preporuča se odgađanje operacije zbog rutinske ehokardiografije (80,81). Umjesto toga, u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom potrebno je individualizirati pristup: odabrati opću ili spinalnu anesteziju, osigurati primjeren hemodinamski nadzor i prema kliničkoj procjeni planirati poslijeoperacijski boravak u jedinici više razine skrbi (engl. *intensive care unit*, ICU) (16).

1.2.3. Anesteziološki postupci u bolesnika sa prijelomom kuka

Optimalna skrb za starije bolesnike s prijelomom kuka zahtijeva integrirani pristup koji obuhvaća učinkovitu prijeoperacijsku procjenu, individualiziranu

anesteziološku skrb u operacijskoj dvorani te nastavak optimizacije u poslijeoperacijskom razdoblju. Protokoli za poboljšani oporavak nakon operacije (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*, ERAS) su pokazali kako se premedikacijom, nutritivnom potporom i rješavanjem boli može optimizirati bolesnika, ali nisu se dotakli specifičnih anestezioloških tehnika. Trenutno se intervencije anesteziologa baziraju na primjeni opioda, neuraksijalnoj i općoj anesteziji te perifernim živčanim blokovima koji bi trebali omogućiti ranu mobilizaciju nakon operacije. Međutim, najoptimalnija tehnika anestezije, superiorna u svim klinički važnim ishodima, nije definirana (44).

Rasprava o optimalnoj tehnici anestezije za bolesnike s prijelomom kuka, posebno u kontekstu sigurnosti pacijenata i perioperativnih ishoda, već je neko vrijeme predmet intenzivnih rasprava (44). Sve je započelo REGAIN i RAGA studijama (82,83). Aktualne stručne smjernice odgovorile su tvrdeći da je razlika između tipova anestezije toliko mala u usporedbi sa utjecajem same traume, opsega operacijskog zahvata, kvalitete ortogerijatrijske skrbi te bazalnih čimbenika samog bolesnika (dob, krhkost, otprije prisutno kognitivno oštećenje) na tradicionalno mjerene ishode. Po njima, izostanak statistički značajne razlike u ishodima može se tumačiti na 2 načina: ili stvarna klinička razlika između anestezijskih tehnika uistinu ne postoji, ili, što je vjerojatnije, su primarni ishodi u studijama definirani preširoko i vremenski prekasno da bi se mogli pripisati izoliranoj epizodi anestezije u trajanju od svega sat ili dva. Iz toga proizlazi zaključak kako je pažljiva i precizna primjena odabrane anestezije važnija od same vrste anestezije (16).

Unatoč tome, autori spomenutih studija i dalje publiciraju nastojeći diskreditirati spinalnu anesteziju i dokazati kako nije superiorna u odnosu na opću, ako se promatra stopa preživljenja nakon operacije i sposobnost samostalnog hodanja 60 dana poslije operacije. Njihovi podaci ukazuju na podjednaku incidenciju poslijeoperacijskog delirija (POD) nakon obje vrste anestezije, argumentirajući kako regionalna anestezija bez dodatne sedacije ne smanjuje incidenciju POD-a u odnosu na opću anesteziju te kako su dugoročni učinci obje vrste anestezije podjednaki (83-85). Premda je opća anestezija prihvaćena kao legitimna opcija za bolesnike s prijelomom kuka, u literaturi se i dalje postavljaju pitanja je li uistinu bolja za tu skupinu bolesnika (86). Spomenute

studije su definitivno potakle duboke rasprave unutar anesteziološke zajednice i, premda im se prigovaraju određene metodološke manjkavosti, definitivno se razlikuje period “prije i poslije” njihova objavljivanja, uz stalno preispitivanje u kojoj su mjeri ti rezultati modificirali izbor tehnike anestezije u svakodnevnoj praksi (87). Zanimljivo je da dok dilema o utjecaju regionalne anestezije na glavne kliničke ishode i dalje perzistira kod pacijenata sa prijelomom kuka, kod elektivnih artroplastika kuka situacija je znatno jasnija, u korist spinalne anestezije (88).

Neuraksijalne i regionalne tehnike su važni alati u individualiziranom anesteziološkom liječenju kirurških pacijenata s prijelomom kuka upravo zbog sposobnosti snažne inhibicije kirurškog stresnog odgovora. Taj je učinak najizraženiji pri kombinaciji blokade središnjeg živčanog sustava i minimalno invazivne kirurgije (89). Prema dostupnim podacima, spinalna anestezija je povezana s manjim neplaniranim korištenjem bolničkih resursa, manjom učestalošću sistemskih komplikacija te manjim brojem hemoragijskih incidenata koji zahtijevaju transfuzijsko liječenje, uz posljedično kraće trajanje ukupne hospitalizacije (90). Klinička korist od neuraksijalne anestezije u bolesnika koji su pretrpjeli prijelom kuka i prethodi im operacija je neupitna, a izbjegavanje njene primjene u ovoj populaciji pacijenata bila bi pogreška (91-93). Međutim, ovakvi rezultati nisu konzistentni u svim istraživanjima i ne možemo sa sigurnošću reći da je spinalna tehnika superiorna te odabir vrste anestezije mora ostati individualan.

U nastojanju da se neuroaksijalni blokovi dodatno unaprijede, u fokusu istraživanja je bupivakain koji je trenutačni zlatni standard zbog svoje ekonomske isplativosti i stabilnog sigurnosnog profila. Problematično je, međutim, njegovo dugo djelovanje koje nosi povišen rizik od poslijeoperacijske retencije urina, koja posljedično može produljiti boravak u bolnici. S druge strane, smanjenje doze izobaričnog bupivakaina u usporedbi sa standardnih 15 mg nije pokazalo značajne razlike u konačnim ishodima, niti u duljini hospitalizacije. Kao potencijalna alternativa razmatra se uvođenje kratkodjelujućih lokalnih anestetika poput mepivakaina, lidokaina i kloroprokaina (44).

S druge strane, opća anestezija predstavlja povoljan, a u slučaju prisutnosti apsolutnih kontraindikacija za spinalni blok i nužan odabir. Moderni protokoli opće anestezije, koji uključuju ERAS smjernice i multimodalnu analgeziju (MMA) uspješno skraćuju ukupnu duljinu hospitalizacije. U okviru modernih protokola poboljšanog oporavka, smjernice PROSPECT (engl. *Procedure-Specific Pain Management*), nastale globalnom suradnjom kirurga i anesteziologa, daju jasan okvir za MMA koja se uspješno primjenjuje i kod prijeloma kuka. U gerijatrijskoj populaciji ovaj pristup postaje ključan alat za izbjegavanje primjene opioda, koji kod krhkih starijih osoba dokazano potenciraju POD, respiratornu depresiju i opstipaciju. Okosnicu ovog protokola čini kombinacija paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) ili inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori). Preporuka je započeti s njihovom primjenom prije same operacije, uz nastavak u poslijeoperacijskom razdoblju. Paracetamol predstavlja zlatni standard i bazu MMA kod svih ozljeda kuka, a PROSPECT protokol preporučuje i uvođenje jednokratne intraoperacijske doze od 8 do 10 mg intravenoznog deksametazona. Blokovi perifernih živaca također su dio koncepta MMA koji stvara preduvjete za ranu i sigurnu mobilizaciju gerijatrijskih bolesnika nakon kirurškog zahvata (44).

U kontekstu prevencije delirija, primjena deksmedetomidina pokazala je izniman potencijal. Deksmetomidin učinkovito smanjuje incidenciju ranog POD u starijih bolesnika, a istodobno dovodi do sniženja serumskih razina proupalnih citokina, prvenstveno IL-6 i TNF- α , što izravno ukazuje na njegov snažan potencijal u suzbijanju sistemskog upalnog odgovora na kiruršku traumu (94). Dodatne studije potvrđuju da primjena deksmedetomidina u kombinaciji s općom anestezijom pruža ekvivalentnu redukciju intraoperacijskog stresnog odgovora u usporedbi s tehnikom kombinirane opće i epiduralne anestezije (95). Određena istraživanja sugeriraju kako primjena esketamina tijekom uvoda u anesteziju značajno smanjuje učestalost POD kod pacijenata podvrgnutih elektivnim zahvatima u općoj anesteziji, i to bez povećanja incidencije poslijeoperacijskih nuspojava (96).

1.3. Perioperacijski stresni odgovor i koagulopatija

1.3.1. Neuroendokrini odgovor na stres i strategije modulacije

Kombinacija traume i opsežnog kirurškog zahvata, posebno u području kuka, pokreće složeni neuroendokrini i imunološki odgovor. Cilj je održati homeostazu, no u uvjetima prekomjerne kirurške traume odgovor postaje neprimjeren i rezultira sistemskim poremećajima.

Osnova neuroendokrinog odgovora na stres podrazumijeva aktivaciju osi hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrežne žlijezde (HPA) i simpato-adrenomedularne osi (SAM). Kao posljedica HPA aktivacije dolazi do masivnog lučenja kortizola koje korelira s težinom operativnog zahvata i uzrokuje posttraumatsku hiperglikemiju, koja narušava funkciju leukocita i usporava cijeljenje rana. Kortizol može ostati povišen i do 7 dana nakon operacije, na taj način se stvara dugotrajni katabolički status. Kirurška trauma aktivira SAM os: oslobađa se acetilkolin koji stimulira lučenje adrenalina i noradrenalina koji dovode do hipertenzije i tahikardije. To ima za posljedicu porast potrošnje kisika u srčanom mišiću i predstavlja rizik nastanka perioperacijskog infarkta miokarda (engl. *perioperative myocardial infarction*, PMI). Protok krvi se usmjerava u vitalne organe, a smanjuje se perfuzija bubrega i gastrointestinalnog sustava te se posljedično aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Vazokonstrikcija aferentne arteriole i porast sekrecije renina koji modulira lučenje aldosterona ima za posljedicu zadržavanje vode i oliguriju u poslijeoperacijskom periodu. Također, povećava se sekrecija glukagona, koja dovodi do glikogenolize i jetrene glukoneogeneze, te se smanjuje lučenje inzulina. Dolazi do porasta razine glukoze u serumu u periodu poslije operacije i održavanja kataboličkog stanja (89).

U prvom trenutku nakon kirurške traume aktivira se urođeni imunološki sustav. Neutrofili i makrofagi migriraju do mjesta ozljede i oslobađaju niz citokina. Proupalni citokini su: IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α . Oni pokreću odgovor akutne faze u jetri povećavajući sintezu C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena i α 2-makroglobulina, uz istovremeni pad albumina. Povišene vrijednosti CRP-a trećeg do četvrtog dana nakon operacije snažan su prediktor komplikacija (61). Ako je odgovor disproporcionalan, razvija se "citokinska oluja" koja uzrokuje disfunkciju endotela i njegovu povećanu

propusnost te ima za posljedicu nastanak edema i zatajenja organa. U pokušaju kompenzacije, organizam luči protuupalne citokine i pokreće se CARS faza. Glavni protuupalni citokini su: IL-4, IL-10 i transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- β). Ova faza dovodi do privremene imunosupresije, zbog čega su stariji pacijenti u danima nakon operacije podložni bolničkim infekcijama (89).

Specifični imunološki odgovor aktivira se sekundarno. Stresni odgovor uzrokuje supresiju stanične imunosti (Th1) u korist humoralne (Th2), čime se dodatno povećava rizik od infektivnih komplikacija. Aktivacija SAM i HPA osi također mijenja omjer Th1/ Th2 u korist Th2 stanica (89).

Suvremena perioperacijska skrb i anestezijski postupci usmjereni su prema ublažavanju i modulaciji neuroendokrinog odgovora na stres uzrokovan traumom i kirurškim zahvatom, s ciljem očuvanja perioperacijske homeostaze. U tu se svrhu primjenjuju strukturirani, multimodalni protokoli koji integriraju ranu i adekvatnu analgeziju, optimalan odabir anestezijske tehnike te ciljanu hemodinamsku potporu, čime se izravno smanjuje metabolički i proupalni teret u kritično ugrožene populacije bolesnika. Implementacija ERAS smjernica pokazala je drastično smanjenje komplikacija. ERAS obuhvaća 17 komponenti koje pokrivaju prijeoperacijsko, intraoperacijsko i poslijeoperacijsko razdoblje. Obavezna je apstinencija od pušenja najmanje četiri tjedna prije zahvata, korekcija anemije, ravnoteža tekućina i optimizacija nutritivnog statusa.

U sklopu ERAS protokola, bistri ugljikohidratni napitci piju se prije zahvata, i to u volumenu od 350 do 600 ml večer prije te još jedna porcija dva do tri sata prije operacije (97). Primjena ugljikohidratno-proteinskog napitka poboljšala je postoperativnu žeđ i glad, rezultirala povećanjem razine albumina te smanjenjem koncentracije CRP-a i fluktuacija glukoze u krvi (98). Bojazan da bi stresom uvjetovano odgođeno pražnjenje želuca moglo rezultirati aspiracijom sadržaja u pluća otklonjena je istraživanjem na starijim ženama kojima je prethodila operacija prijeloma kuka (99). U skladu s tim, kontrolirana primjena 5%-tne glukoze indicirana je u ranoj prijeoperacijskoj fazi radi ublažavanja katabolizma uzrokovanog produljenim gladovanjem, odnosno u svrhu prevencije razvoja ketoze i proteolize skeletne

muskulature, kao i za postupnu, sigurnu korekciju teške prijeoperacijske hipernatremijske dehidracije. Nasuprot tome, intraoperacijski standard nalaže primjenu izbalansiranih kristaloidnih otopina, i to malog volumena jer se pokazalo da je volumen tekućine primijenjen tijekom operacije značajan čimbenik koji utječe na ishod operacije prijeloma kuka kod gerijatrijskih pacijenata (100). Davanje egzogene glukoze u uvjetima već razvijene stresne inzulinske rezistencije dodatno bi potenciralo hiperglikemiju i njezine štetne ishode. Unesena glukoza brzim prijenosom prelazi iz krvi u stanice perifernih tkiva gdje gubi svojstvo osmotski aktivne tvari jer se u potpunosti metabolizira kroz procese glikolize i Krebsovog ciklusa do ugljikovog dioksida i vode, oslobađajući pritom energiju. S obzirom na to da se glukoza u potpunosti potrošila, preostala slobodna voda u izvanstaničnom prostoru djeluje kao hipotonični medij koji razrjeđuje natrij u krvi. Pod utjecajem stresom induciranog neosmotskog lučenja antidiuretskog hormona (ADH), ta tekućina ubrzano ulazi u stanice uzrokujući stanični edem, što u središnjem živčanom sustavu predstavlja ključni patofiziološki okidač za razvoj POD-a.

Traneksamična kiselina (TXA) se primjenjuje za smanjenje gubitka krvi. Osim uloge koju TXA ima u smanjenju krvarenja, postoje radovi koji pokazuju kako ona modulira imunološki sustav i smanjuje prolaznu imunosupresiju izazvanu artroplastikom kuka, s tim da primjena različitih doza TXA izaziva različite razine imunomodulacije (101).

Intraoperacijsko održavanje normotermije je nužno jer hipotermija dodatno narušava imunosni odgovor, a preferira se i primjena minimalno invazivnih kirurških tehnika. Bolesnici se rano mobiliziraju, što je ključno za sprječavanje venske tromboembolije i atrofije mišića, te se rano započinje s enteralnom prehranom (102,103). Bol je jedan od glavnih stresora koji aktivira HPA i SAM osi. PROSPECT smjernice nude specifičan farmakološki model za totalnu artroplastiku kuka, koji se uspješno primjenjuje i kod prijeloma kuka (104). Spinalna anestezija i periferni živčani blokovi prekidaju aferentnu nociceptivnu signalizaciju s mjesta prijeloma prema središnjem živčanom sustavu. U svrhu smanjenja intenziteta stresnog odgovora, primarno kroz supresiju upalne komponente i modulaciju nociceptivnih

signala na periferiji, primjenjuje se MMA. Kombinacijom lijekova s različitim mehanizmima djelovanja koji na periferiji inhibiraju sintezu prostaglandina i smanjuju lokalni edem, te spinalne anestezije i perifernih živčanih blokova koji prekidaju aferentnu nociceptivnu signalizaciju s mjesta prijeloma prema središnjem živčanom sustavu, postiže se sinergistički učinak. Na taj se način ne samo učinkovito suzbija poslijeoperacijska bol, već se izravno prevenira i centralna senzibilizacija te prigušuje neuroendokrina kaskada stresa, što je od presudne važnosti za stabilnost gerijatrijskih bolesnika.

Bitna stavka u modulaciji neuroendokrinog odgovora na stres jest i perioperacijsko upravljanje kroničnom kardiovaskularnom terapijom. Budući da kirurška trauma i anestezijski stres snažno aktiviraju SAM os i RAAS sustav, gerijatrijski bolesnici s otprije prisutnom aterosklerotskom bolešću izloženi su izrazito visokom riziku od razvoja velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE), koji obuhvaćaju perioperacijski infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularnu smrt. U bolesnika s povišenim kardijalnim biomarkerima koji se podvrgavaju opsežnom nekardijalnom kirurškom zahvatu, a takav je operacija prijeloma kuka, primarni cilj kardioprotektivne terapije jest smanjiti metabolički stres na miokard suzbijanjem hiperaktivacije simpatičkog sustava. Sukladno suvremenim smjernicama, preporučuje se nastavak kontinuirane terapije najčešće primjenjivanim kardioprotektivnim lijekovima, poput beta-blokatora, inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima ili blokatora angiotenzinskih receptora. Ovi lijekovi izravno antagoniziraju učinke cirkulirajućih katekolamina i angiotenzina II, čime se stabilizira hemodinamika i smanjuje perioperacijsko oslobađanje specifičnih biomarkera oštećenja miokarda. Slično tome, u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili kroničnim srčanim zatajenjem opravdan je pažljivo kontroliran nastavak terapije diureticima jer se optimizacijom cirkulirajućeg volumena krvi smanjuje mehaničko opterećenje srčanih stijenki, što posljedično dovodi do smanjenja razine natriuretskih peptida (NP) (105).

Perioperacijski stresni odgovor, dakle, nije neizbježan biološki imperativ, već proces koji se može modulirati. Strategije modulacije ne nastoje potpuno ugasiti

obrambeni odgovor organizma, već ga ograničiti i zadržati unutar fizioloških granica, sprječavajući da se pretvori u destruktivni, disproporcionalni sustavni poremećaj. Integracijom ERAS principa, MMA i primjenom kardioprotektivne terapije smanjuje se neuroendokrina i imunološka aktivacija, čuva se metabolička homeostaza i drastično smanjuje stopa poslijeoperacijskih komplikacija (44).

1.3.2. Koagulopatija izazvana traumom

Posttraumatski poremećaji zgrušavanja ranije su se promatrali kroz prizmu hipotermije, metaboličke acidoze i koagulopatije koja nastaje kao posljedica razrjeđenja čimbenika koagulacije uslijed agresivne reanimacije kristaloidnim otopinama. Ovaj tradicionalni koncept “letalne trijade” proširio se u “letalni dijamant”, u kojem četvrti ključni stup čini hipokalcijemija. Nakon primjene višestrukih transfuzija krvnih pripravaka, a zbog specifičnosti njihova pohranjivanja i čuvanja, dolazi do nakupljanja citrata. Iako citrat čuva integritet stanica tijekom skladištenja, ostaje otopljen u tekućem dijelu krvi i u organizmu primatelja djeluje toksično na hemostazu vežući slobodni kalcij. Serumska koncentracija ioniziranog kalcija brzo pada, nastaje hipokalcijemija koja kompromitira kaskadu zgrušavanja i pogoršava smrtonosni krug koagulopatije uzrokovane traumom (engl. *Trauma-Induced Coagulopathy*, TIC).

TIC započinje kao endogena koagulopatija posredovana aktivacijom proteina C i hiperfibrinolizom, a pogoršavaju je poremećaji unutar letalnog dijamanta. Hipotermija i acidoza enzimski koče sintezu i funkciju ugruška, dok jatrogena ili potrošna hipokalcijemija uklanja ključni kofaktor za aktivaciju trombina – faktor IV - čime nastaje začarani krug (106). Time koagulopatija prestaje biti tek sekundarni simptom traume i postaje neovisni, primarni pokretač multiorganskog zatajenja i refrakternog krvarenja.

Patofiziologija TIC-a temelji se na tri sinkronizirana mehanizma: aktivaciji endotela, disfunkciji trombocita i ubrzanoj potrošnji fibrinogena (106). Tkivna hipoksija i šok induciraju masivnu aktivaciju vaskularnog endotela, što rezultira destrukcijom i odbacivanjem endotelnog glikokaliksa, zaštitnog ugljikohidratno-proteinskog sloja

krvnih žila. Gubitak integriteta glikokaliksa uzrokuje sistemsko otpuštanje sindekana-1 i hijaluronana u cirkulaciju, što dovodi do kapilarnog curenja, vazodilatacije i autoheparinizacije, odnosno otpuštanja endogenih glikosaminoglikana nalik heparinu koji dodatno koči zgrušavanje. Istodobno, iako broj trombocita u ranoj fazi može biti laboratorijski uredan, njihova funkcija adhezije i agregacije je kompromitirana, na što se nadovezuje i kritičan deficit fibrinogena. Fibrinogen je prvi čimbenik koagulacije koji doseže kritično niske razine tijekom krvarenja. Gubitak mu je ubrzan ranom hiperaktivacijom koagulacije, enzimatskom razgradnjom i acidozom, što onemogućuje adekvatnu polimerizaciju fibrina i rezultira stvaranjem mehanički slabog ugruška.

Posebnu imunološku i kliničku važnost ima vremenska dinamika fibrinolitičkog sustava koja oscilira između dva ekstrema: rane hiperfibrinolize i kasnije fibrinolitičke blokade (107). U prvim satima nakon teške traume, kombinacija tkivnog oštećenja i hipoperfuzije uzrokuje naglo, masivno oslobađanje tkivnog aktivatora plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*, tPA) iz endotelnih stanica. tPA brzo prevodi plazminogen u aktivni plazmin, koji agresivno razgrađuje tek formirane ugruške, što precipitira nekontrolirano krvarenje i visoku ranu smrtnost. Međutim, kod bolesnika koji prežive inicijalni šok, proupalna citokinska kaskada, osobito IL-6, potiče jetru na sintezu reaktanata akutne faze te stimulira masivno otpuštanje inhibitora aktivatora plazminogena-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1). PAI-1 neutralizira t-PA, čime se fibrinolitički proces u potpunosti gasi i gura bolesnika iz hipokoagulabilnog u ekstremno hiperkoagulabilno stanje. Zbog istodobne supresije prirodnih antikoagulanasa, antitrombina III i proteina C, te nemogućnosti razgradnje ugrušaka, bolesnik ulazi u fazu visokog rizika za nastanak duboke venske tromboze, plućne embolije i multiorganskog zatajenja, zbog čega je perioperativna primjena tromboprofilakse obavezna.

Iako se klasična TIC najčešće opisuje u teško ozlijeđenih bolesnika s hemoragijskim urušajem, i izolirani prijelom kuka u starijih osoba predstavlja akutni traumatski i kirurški stresor koji može poremetiti ravnotežu hemostaze. U kombinaciji s perioperacijskim gubitkom krvi, anemijom, komorbiditetima i prethodnom antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom, takve promjene mogu utjecati na

vrijeme operacijskog zbrinjavanja, potrebu za transfuzijskim liječenjem i kliničke ishode.

1.4. Klinički ishodi i njihovi prediktori

1.4.1. Pobol u perioperacijskom razdoblju

Podaci iz velikih multicentričnih kliničkih ispitivanja potvrđuju da do 50 % bolesnika razvije barem jednu komplikaciju tijekom hospitalizacije (108). Nastanak i progresija komplikacija u bolesnika s prijelomom kuka rezultat su složenog i dinamičnog međudjelovanja triju vektora: inherentnih bioloških čimbenika bolesnika, same traume i bolničkih stresora.

Prospektivna studija WHiTE pruža precizan uvid u strukturu i učestalost neželjenih događaja u periodu od 120 dana nakon operacije. U WHiTE studiji definirane su komplikacije koje se odnose na samu operaciju, a to su: dislokacija, neuspjeh fiksacije, infekcija rane, periprotetska fraktura, nesrastanje i revizijska operacija. U ostale komplikacije svrstane su: infekcija prsnog koša, infekcija mokraćnog sustava (UTI), cerebrovaskularni događaj, akutni koronarni sindrom i infarkt miokarda, transfuzija krvi, akutna ozljeda bubrega (AKI) i venska tromboembolija (VTE). Od svih komplikacija koje su prijavili pacijenti, 39 % ih je bilo direktno vezano za operaciju, 12 % su bile ostale komplikacije, a ostatak nije bio vezan ni za traumu, niti za liječenje (109). Respiratorne infekcije su među najučestalijim medicinskim komplikacijama, s ukupnom incidencijom od 6,34 %. UTI su zabilježene s incidencijom od 4,97 %, dok je u drugim radovima opisana i veća incidencija (109). S druge strane, VTE razvila se u 1,83 % bolesnika unatoč provođenju obavezne farmakološke i mehaničke tromboprolifakse. AKI je zabilježena s incidencijom od 1,3 %, dok je u dostupnoj literaturi opisana incidencija zatajenja bubrega u 14,1 % bolesnika s prijelomom kuka (110).

U studiji sa 2 603 bolesnika velike komplikacije definirane su kao one koje zahtijevaju farmakološko liječenje ili intervenciju koja produljuje boravak u bolnici, a uključuju: AKI, krvarenje ili hematoma koji rezultiraju reoperacijom, kardiovaskularni

događaj, cerebrovaskularni događaj, smrt, kongestivno zatajenje srca. Manje komplikacije uključuju bilo kakva odstupanja od normalnog oporavka koja ne zahtijevaju takve intervencije i obično ne produljuju hospitalizaciju. To su: anemija sa transfuzijom ili bez transfuzije, atrijska fibrilacija ili undulacija, retencija mokraće, krvarenje ili hematoma koji ne zahtijevaju operaciju, duboka venska tromboza. Komplikacije koje proizlaze iz temeljnih stanja koja nisu povezana s prijelomom kuka ili njegovim kirurškim liječenjem nisu klasificirane kao komplikacije, a riječ je o: kolecistitisu, ishemiji crijeva, bolesti COVID-19, diabetičkoj ketoacidozi, divertikulitisu/ gastroenteritisu, gihtu. Kumulativna incidencija većih i manjih komplikacija bila je 31 %, odnosno 19 %. Od većih komplikacija najčešće su bile: POD kod 16%, pneumonija kod 9% i UTI kod 8% pacijenata. Među manjim komplikacijama najčešća je bila anemija koja je zahtijevala transfuziju, evidentirana je u 19 % bolesnika. Muškarci su razvili 36 % velikih komplikacija, a najviše velikih komplikacija, 50 %, bilo je u dobnoj skupini između 81 i 90 godina (108).

Perioperativni poremećaji kognitivnih funkcija mogu biti akutni, kada se manifestiraju kao POD, ili se mogu pojaviti nakon otpusta iz bolnice pa govorimo o poslijeoperacijskoj kognitivnoj disfunkciji (POCD). Nijedno stanje nije benigno, a postavlja se i pitanje jesu li POD i POCD uopće različiti poremećaji ili se radi o preklapajućim stanjima unutar spektra neurokognitivnih deficita (111).

Evidentno je da različite studije različito definiraju komplikacije. Jedna studija definira rane komplikacije kao sve štetne događaje koji nisu postojali prije operacije, a javili su se tijekom boravka u bolnici nakon kirurškog zahvata, s utvrđenom incidencijom od 23,5 % (112). Druga studija izvještava o medicinskim komplikacijama koje zahvaćaju oko 20 % pacijenata s prijelomom kuka (113).

Kao neovisni čimbenici rizika za razvoj postoperativnih komplikacija kod najstarijih bolesnika s prijelomom kuka utvrđeni su: razred 3 i više prema klasifikaciji fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*, ASA PS klasifikacija), anemija, muški spol, šećerna bolest, pretilost i hipoalbuminemija (112,114). Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) u anamnezi, kongestivno zatajenje srca i

diseminirana maligna bolest povećavaju rizik od nastanka većih komplikacija. S druge strane, utvrđeno je da prijeoperacijsko povišenje razine CRP-a nije neovisni čimbenik rizika za rane komplikacije (112). Zanimljivo je da odgođeno vrijeme do operacije nije bilo neovisno povezano s povećanim brojem komplikacija 30 dana nakon kirurškog liječenja patoloških prijeloma kuka. Ovi su rezultati u suprotnosti s tradicionalnom dogmom da je operacija prijeloma kuka unutar dva dana od dolaska u bolnicu povezana s manjim nastankom komplikacija (70). Prijeoperacijska krhkost bila je značajno povezana s poslijeoperacijskom smrtnošću i komplikacijama u bolesnika s prijelomima kuka u usporedbi s pacijentima bez krhkosti (36).

Starije odrasle osobe s prijelomom kuka posebno su osjetljive na perioperacijske plućne komplikacije. Najjači čimbenici rizika za nastanak upale pluća bili su: muški spol, starija dob (osobito ≥ 90 godina), nizak indeks tjelesne mase i KOPB. Pacijenti koji su razvili upalu pluća imali su veću stopu ponovnog prijema, veću stopu sepse i višu stopu smrtnosti (115). Incidencija bolničke pneumonije (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP) bila je 8,9 %. Identificiran je 21 značajni faktor rizika. Pacijenti s prijelomom kuka kojima je dijagnosticirana KOPB imaju 3,44 puta veći rizik od nastanka HAP-a u usporedbi s općim pacijentima s prijelomom kuka. Rizik od HAP-a povećava se s dobi, pri čemu pacijenti stariji od 70 godina imaju 2,34 puta veći rizik, a oni stariji od 80 godina imaju 2,98 puta veći rizik. Osim toga, pacijenti s prijelomom kuka koji čekaju više od 48 sati na operaciju imaju 3,59 puta veću incidenciju HAP-a (116).

Poslijeoperacijske komplikacije povezane su sa produljenom hospitalizacijom i većom smrtnošću. Infekcije operacijskog mjesta, POCD, AKI i UTI mogu produžiti vrijeme liječenja i otežati funkcionalni oporavak (108). Snaga tih povezanosti razlikuje se među istraživanjima, a opservacijski nalazi ne omogućuju jednostavno razdvajanje uzrocnog učinka komplikacije od početne ranjivosti bolesnika.

Kirurške komplikacije proizlaze iz same operacije, prilično su česte i ovise o anatomskejoj lokaciji prijeloma. Kako bi se izbjeglo nesrastanje (engl. *non-union*), avaskularna nekroza glave femura, *cut-out* implantata i dislokacija proteze, izbor

optimalnog liječenja trebao bi se temeljiti na dobrom razumijevanju obrasca ozljede, biomehaničkih i tehničkih aspekata svakog postupka (117).

Kod intrakapsularnih prijeloma zbrinutih osteosintezom, biološki kompromitirana vaskularizacija izravno uzrokuje visoku incidenciju avaskularne nekroze glave bedrene kosti (koja se u literaturi kreće između 10 i 30 %) te nesrastanja koštanih fragmenata u 10 do 15 % slučajeva (49). Kod ekstrakapsularnih prijeloma, kirurški problemi su dominantno biomehaničke naravi i odnose se na nošenje opterećenja (113). Najznačajnije komplikacije ovdje uključuju popuštanje implantata (*cut-out* vijka kroz glavu bedrene kosti), kolaps prijeloma, periprotetske frakture te varus deformaciju, s ukupnom učestalošću mehaničkih neuspjeha od 2 do 8 %. Upravo zbog tih ograničenja, u starijoj se populaciji primarni naglasak stavlja na artroplastiku, hemiartroplastiku ili totalnu artroplastiku. Kada se uspoređuju modaliteti artroplastike, iako totalna artroplastika kuka pruža bolju dugoročnu funkciju, ona nosi značajno veći rizik od ranih i kasnih dislokacija zgloba u usporedbi s hemiartroplastikom (rizik je veći za oko 2 do 3 puta). Pojava bilo koje od navedenih lokalnih komplikacija dramatično povećava potrebu za ranom revizijskom operacijom, što za gerijatrijskog bolesnika predstavlja teški sekundarni perioperacijski stres i dodatno opterećuje kardiovaskularni i respiratorni sustav. Prema WHiTE studiji, najčešće kirurške komplikacije su transfuzija krvi i infekcija kirurške rane, sa incidencijama od 6,08 % i 3,12 % (109).

Totalna artroplastika kuka povezana je s manje medicinskih komplikacija, ali više kirurških komplikacija od hemiartroplastike (118). Demencija i krhkost mogu povećati rizik od kirurških komplikacija (44).

Koliko god ishod liječenja bolesnika s prijelomom kuka primarno ovisi o tehničkom uspjehu same operacije, toliko ovisi i o sposobnosti multidisciplinarnog tima da prevenira i pravovremeno prepozna komplikacije koje nastaju u bolničkom okruženju.

1.4.2. Smrtnost bolesnika s prijelomom kuka

Unatoč napretku medicine i kirurških tehnika, smrtnost nakon operacija prijeloma kuka ostaje visoka. Objavljene stope ovise o definiciji početne vremenske točke, duljini praćenja i obilježjima uključene populacije. U literaturi se navodi mortalitet od 8 % unutar 30 dana od operacije te stope mortaliteta od oko 15 do 24 % godinu nakon, a još više vrijednosti zabilježene su u osobito ranjivim kohortama (9,108). Zbog toga je perioperacijska skrb o bolesnicima s prijelomom kuka izazov za kirurge i anesteziologe, kao i sve ostale uključene u njihovo liječenje (15,36,117,119).

Ženama se češće dijagnosticira prijelom kuka, ali muškarci imaju lošiju prognozu nakon prijeloma kuka, uključujući veću smrtnost i veći gubitak neovisnosti (12,15). Dob ≥ 80 godina, kašnjenje do operacije >48 sati te razredi 3 i 4 prema ASA PS klasifikaciji pokazali su se kao rizični čimbenici (10). Čak i blaga anemija prije većih kirurških zahvata povećava rizik od morbiditeta i mortaliteta (120). Restriktivna u usporedbi s LTS nije povećala, niti smanjila rizik od 30-dnevne smrtnosti ili bilo kojeg drugog procijenjenog ishoda (srčani događaji, infarkt miokarda, moždani udar, tromboembolija) (32). Težina demencije identificirana je kao značajan prediktor smrtnosti godinu dana nakon operacije kod pacijenata s prijelomom kuka. Pacijenti s demencijom imali su 1,5 puta veću 30-dnevnu poslijeoperacijsku smrtnost u usporedbi s pacijentima bez demencije (44).

Pojava komplikacija tijekom hospitalizacije snažno je povezana s kratkoročnom i dugoročnom smrtnošću. U prethodnim istraživanjima AKI je povezan sa povećanom smrtnošću, 30 dana od operacije stopa mortaliteta je iznosila 28 %, unutar godine dana 49 % u usporedbi s pacijentima bez komplikacija. Kongestivno zatajenje srca bilo je također povezano s povećanom smrtnošću, sa stopama od 20 % za smrtnost unutar 30 dana i 45 % za smrtnost unutar godine dana. POD je značajno korelirao sa višim stopama smrtnosti, od 18 % za smrtnost u 30 dana i 42 % za smrtnost u 1 godini. Pneumonija nakon operacije bila je povezana s većom 30-dnevnom smrtnošću, sa stopom od 24 % i jednogodišnjom smrtnošću od 49 % . Nasuprot tome, povezanost UTI s ranom smrtnošću bila je manje konzistentna, ali bila je povezana s povećanom jednogodišnjom smrtnošću. Budući da se radi o opservacijskim podacima,

komplikacije treba promatrati i kao moguće posrednike nepovoljnog ishoda i kao markere početne ranjivosti ili progresivnog kliničkog pogoršanja. Ovi nalazi naglašavaju potrebu sustavne prevencije, ranog prepoznavanja i pravodobnog liječenja komplikacija, ali sami po sebi ne dokazuju veličinu njihova uzročnog učinka (108).

1.4.3. Smjernice za perioperacijsku skrb bolesnika s prijelomom kuka

Prijelom kuka povezan je s izrazito visokom stopom smrtnosti, gotovo trećina pacijenata umire u prvoj godini nakon ozljede. Međutim, visoke stope ranog preživljenja govore u prilog opravdanosti aktivnog liječenja; preko 98 % bolesnika razreda 4 prema ASA PS klasifikaciji preživi sam dan operacije, dan nakon nje i prvih šest poslijeoperacijskih dana (121).

Suvremeni pristup zbrinjavanju starijih i vulnerabilnih bolesnika s prijelomom kuka temelji se na visoko standardiziranim protokolima čiji je primarni cilj minimiziranje perioperacijskog patofiziološkog stresa, rana kontrola boli te rana uspostava mobilnosti. Važeće smjernice nalažu da se operacijski zahvat mora izvesti što je prije moguće – idealno unutar 36 sati od trenutka prijema u bolnicu [19]. Odgađanje kirurškog zbrinjavanja izvan ovog okvira dopušteno je isključivo u slučajevima teške medicinske nestabilnosti koja zahtijeva reanimaciju i hitnu korekciju vitalnih parametara. Svako drugo odgađanje, bilo zbog administrativnih razloga ili dugih priprema, dovodi do eksponencijalnog porasta poslijeoperacijskih komplikacija i rane smrtnosti.

Suvremeni pristup ovim bolesnicima podrazumijeva integrirani ortogerijatrijski model skrbi. S obzirom na to da većina ovih bolesnika nisu samo stari, nego su tipični gerijatrijski bolesnici opterećeni krhkošću, kognitivnim deficitima i brojnim komorbiditetima, tradicionalni pristup, isključivo kirurški vođen, pokazao se nedostatnim. Ortogerijatrijski model podrazumijeva kontinuirani, zajednički rad ortopeda/ traumatologa, gerijatra/ internista, anesteziologa i fizioterapeuta. Prijelaz s modela kojeg čine izolirane konzultacije odgovarajućih specijalista na potpuno

integrirane ortogerijatrijske odjele dokazano skraćuje vrijeme do operacije, smanjuje incidenciju bolničkih infekcija i značajno smanjuje tridesetodnevnu smrtnost [19].

U svrhu optimizacije kontrole umjerene do teške poslijeoperacijske boli, koja izravno utječe na brzinu oporavka i duljinu hospitalizacije bolesnika s prijelomom kuka, suvremene preporuke snažno se oslanjaju na PROSPECT smjernice. U domeni regionalne analgezije, kao zlatni standard preporučuje se izvođenje bloka femoralnog živca ili bloka fascije ilijake, ovisno o lokalnoj ekspertizi i vještini anesteziologa. Tehnike kontinuirane analgezije putem postavljenih katetera ne preporučuju se za rutinsku kliničku praksu, a druge invazivne intervencije izostavljene su iz preporuka (104).

No, stvarna klinička praksa često zaostaje za smjernicama. Projekt Britanskog gerijatrijskog društva i Britanskog udruženja ortopeda, dizajniran da olakša unapređenje skrbi, otkrio je ozbiljne nedostatke sustava i nejednakost u kvaliteti perioperacijske skrbi na uzorku od preko 71 000 bolesnika s prijelomom kuka, zbrinutih tijekom 2024. godine (122). Kao najkritičnije točke prepoznate su: ekstremno dugo čekanje na hitnim prijemima, značajan pad broja bolesnika operiranih unutar preporučenih 36 sati te goleme regionalne razlike u sekundarnoj prevenciji osteoporoze i fizikalnoj terapiji. Ovi podaci jasno potvrđuju kako same smjernice nisu dovoljne ako ih ne prati adekvatna logistička podrška i kapacitiranost zdravstvenog sustava.

1.4.3.1. Klinički i laboratorijski prediktori ishoda

Idealno bi bilo prije operacije predvidjeti rizike za svakog pojedinog bolesnika s prijelomom kuka. Najnovije smjernice o perioperacijskoj skrbi bolesnika s prijelomom kuka preporučuju rutinsku procjenu rizika kako bi se bolesnici i njihove obitelji, odnosno skrbnici, mogli na vrijeme upoznati s mogućim ishodima. Kliničari bi također imali korist od te procjene; mogli bi oblikovati plan liječenja za svakog bolesnika, izbjeći operacije s neprihvatljivo visokim rizikom, predvidjeti probleme ako je operacija opcija te planirati cjelokupni put bolesnika kroz sustav. Smjernice sugeriraju korištenje različitih alata i bodovnih sustava za predviđanje smrtnosti, mjesta otpusta, pojave POD i AKI te ističu kako su potrebna dodatna istraživanja da se odredi može li kombinacija

predloženih alata ili njihova integracija u neki novi poboljšati stratifikaciju rizika (16,121).

Procjena rizika bi bila jednostavnija kada kada bi se mogli identificirati prediktori smrtnosti (123). U literaturi su dokumentirani brojni čimbenici koji utječu na nepovoljan ishod. Povećana je stopa smrtnosti kod krhkih pacijenata nakon otpusta u usporedbi sa nekrhkim pacijentima. Dodatno, krhki pacijenti imaju veću vjerojatnost posjeta hitnoj pomoći mjesec dana nakon otpusta, a veća je i vjerojatnost njihove ponovne hospitalizacije unutar tri mjeseca od otpusta (36). Krhkost je povezana s povećanom smrtnošću i poslijeoperacijskim komplikacijama kod pacijenata s prijelomom kuka, a opisano je kako je, uz hiperlaktatemiju, krhkost jedan od faktora rizika koji predviđa naknadni prijem u ICU (76). Težina demencije se pokazala kao značajan prediktor smrtnosti godinu dana nakon operacije kod pacijenata s prijelomom kuka (124). Kao dodatni prognostički čimbenici koji utječu na ukupno preživljenje unutar 30 dana od operacije identificirani su: starija dob, muški spol, komorbiditeti, viši razred ASA PS klasifikacije, uzimanje sedativnih lijekova, vrsta prijeloma i vrsta kirurškog zahvata te razina D-dimera (55,125).

U svrhu preciznije stratifikacije perioperacijskog kardiovaskularnog rizika u bolesnika starijih od 65 godina, čak i ako nemaju simptome srčanog zatajenja, Kanadsko kardiovaskularno društvo (engl. *Canadian Cardiovascular Society*, CCS) preporučilo je prijeoperacijsko mjerenje vrijednosti natriuretskog peptida tipa B (engl. *B-type natriuretic peptide*, BNP) ili N-terminalnog pro-natriuretskog peptida tipa B (engl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) (126). Povišene razine ovih markera prije operacije uvelike povećavaju rizik od MACE-a u perioperacijskom razdoblju (105). To potvrđuju i zajedničke smjernice Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europskog društva za anesteziologiju i intenzivnu medicinu (engl. *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*, ESAIC) koje uz prijeoperacijsko određivanje vrijednosti BNP-a ili NT-proBNP-a u bolesnika starijih od 65 godina s prisutnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, koji se podvrgavaju opsežnom nekardijalnom zahvatu, nalažu i sekvencijalno mjerenje visokoosjetljivog srčanog troponina (engl. *high-sensitivity cardiac troponin*, hs-cTn) prije operacije te unutar prva dva poslijeoperacijska dana kako bi se na vrijeme otkrilo

perioperacijsko oštećenje miokarda (127). Perioperacijsko povišenje troponina značajno je povezano s povećanom smrtnošću i poslijeoperacijskim srčanim komplikacijama nakon prijeloma vrata bedrene kosti te može biti koristan prognostički pokazatelj kod ovih pacijenata (128).

U novije vrijeme velika se pozornost posvećuje upalnim i nutritivnim biljezima. Balta i sur. su pokazali kako su dob, prijeoperacijska razina Hb, CRP te omjer prijeoperacijskih vrijednosti CRP-a i albumina (engl. *C-reactive protein to albumin ratio*, CAR) značajni prediktori smrtnosti mjesec dana od otpusta, kod operiranih bolesnika s prijelomom kuka. Dodatnom analizom, CAR se potvrdio kao značajan prediktor 30-dnevne smrtnosti u starijih bolesnika s intertrohanternim prijelomom bedrene kosti te autori predlažu njegovo rutinsko provjeravanje u sklopu anesteziološke pripreme (129).

U skladu s tim, Kolhe i sur. pokazali su kako je viši CRP povezan s većom 30-dnevnom smrtnošću, a viši albumin s nižom 30-dnevnom smrtnošću. Kompozitna varijabla koja sadrži Nottinghamov bodovni sustav za prijelom kuka (engl. *Nottingham Hip Fracture Score*, NHFS) i albumin imala je bolju diskriminaciju za 30-dnevni mortalitet nego sam NHFS. Diskriminacija nije bila poboljšana ni za jedan ishod kad su CRP, omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil-lymphocyte ratio*, NLR) te omjer monocita i limfocita (engl. *monocyte-lymphocyte ratio*, MLR) bili dodani NHFS-u. Prema tome, rutinsko bilježenje albumina pri prijemu moglo bi imati ulogu u poboljšanom sustavu bodovanja rizika za prognozu nakon operacije prijeloma kuka (130).

Chua i sur. kombinirali su Gerijatrijski indeks nutritivnog rizika (engl. *Geriatric Nutritional Risk Index*, GNRI), koji se bazira na prijeoperacijskim vrijednostima serumskog albumina i tjelesne mase, i još jednom kompozitnom biomarkeru koji je omjer CRP-a i limfocita (engl. *C-reactive protein to lymphocyte ratio*, CLR). U njihovoj studiji, niski GNRI i povišeni CLR bili su značajno povezani sa rizikom od poslijeoperacijske smrtnosti, a kombinacija GNRI i CLR predviđala je smrtnost unutar prva 3 mjeseca od operacije sa 90 %-tnom točnošću (131).

Da je rana identifikacija pacijenata s visokim rizikom ključna za donošenje kliničkih odluka, poboljšanje ishoda i optimizaciju raspodjele resursa dokazuje još jedan dostupan bodovni sustav. Bodovni sustav Zaklade Sveučilišne poliklinike Agostino Gemelli (engl. *Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli score*, FPG bodovni sustav) je brz, objektivan i validiran alat za procjenu rizika od unutarbolničke smrtnosti. Omogućuje trenutno donošenje odluka na temelju trijaže jer se temelji na samo četiri varijable: dob, institucionalizacija, dijabetes i zatajenje bubrega. Svaka varijabla boduje se sa 0, 1 ili maksimalno 2 boda (raspon od 0 do 6 bodova jer nemaju sve varijable jednaku bodovnu vrijednost) te, za razliku od NHFS-a i Charlsonova indeksa komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index*, CCI), ne zahtijeva laboratorijske, niti podatke koje saznajemo kasnije po prijemu, što ga čini posebno korisnim u hitnim slučajevima. Autori vjeruju kako njegova integracija u kliničku praksu može poboljšati upravljanje pacijentima, raspodjelu resursa i olakšati ranu intervenciju (132).

Vetrugno i sur. su osmislili prospektivnu multicentričnu opservacijsku studiju kako bi procijenili može li prijeoperacijski ultrazvučni pregled pluća predvidjeti poslijeoperacijske srčane i plućne komplikacije bolje od prijeoperacijskog fizikalnog pregleda, razine natriuretskog peptida u plazmi i kardioloških bodovnih sustava. Revidirani indeks srčanog rizika (engl. *Revised Cardiac Risk Index*, RCRI) često podcjenjuje stvarni periooperacijski rizik u ovoj specifičnoj populaciji jer ne obuhvaća respiratornu komponentu, sindrom krhkosti i akutni patofiziološki stres uzrokovan traumom (133,134).

Iako je utjecaj komorbiditeta na ishod liječenja neupitan, u literaturi još ne postoji konsenzus o tome koji je indeks najtočniji u predviđanju rizika kod pacijenata s prijelomom kuka (123,135).

Najrašireniji i najjednostavniji alat za stratifikaciju bolesnika prije operacije je ASA PS klasifikacija (136,137). Jednostavnost primjene predstavlja njenu glavnu prednost, ali ona ujedno generira njen metodološki nedostatak – subjektivnost pri svrstavanju bolesnika u pojedine razrede (138). Ovaj sustav je razvijen u statističke svrhe, međutim, budući da dobro korelira s višestrukim ishodima, koristi se i za

predviđanje rizika (34). Ova klasifikacija posjeduje pouzdanu prediktivnu sposobnost u smislu procjene kratkoročne smrtnosti, a prediktivna moć joj linearno opada u dugoročnim prognozama jer se primarno fokusira na fizikalno stanje bolesnika prije anestezije, zanemarujući kasniji utjecaj bolničkih i izvanbolničkih čimbenika te dinamiku kroničnih bolesti (34).

Standardizirani bodovni sustav koji dodjeljuje težinske vrijednosti određenim kroničnim stanjima na temelju njihovog izravnog doprinosa smrtnosti je CCI. Sadrži dobnu komponentu te je razvijen s primarnim ciljem predviđanja desetogodišnjeg mortaliteta kod bolesnika s brojnim komorbiditetima (139,140).

Elixhauserov indeks komorbiditeta (engl. *Elixhauser Comorbidity Index*, ECI) predstavlja znatno opsežniji prognostički model koji obuhvaća 31 specifičnu kategoriju kroničnih bolesti i pokazuje prediktivne sposobnosti u velikim bazama podataka. Ključna razlika u odnosu na CCI jest u tome što ECI ne vrednuje komorbiditete unaprijed definiranom težinom, već ih promatra pojedinačno kroz sustav binarnih varijabli. Njegova visoka prediktivna moć proizlazi iz sposobnosti detektiranja stanja poput teških poremećaja elektrolita, pretilosti ili specifičnih psihijatrijskih i neuroloških poremećaja (141). U domeni predviđanja mortaliteta, ECI se u suvremenim studijama pokazao kao superiorniji prediktor unutarbolničke i kratkoročne smrtnosti u usporedbi s CCI-jem (142). Također, ECI i CCI su se pokazali točnijima za jednogodišnji mortalitet od ASA PS klasifikacije (143). U kombinaciji sa Rx indeksom rizika (engl. *Rx Risk Index*, RxRisk), koji je inicijalno razvijen da mjeri bolničke troškove, a temelji se na propisanim receptima, CCI se pokazao boljim od ECI-a za mortalitet unutar 30 dana i godinu dana od operacije. Međutim, i dob i spol sami po sebi imali su pristojnu sposobnost razlikovanja smrtnosti (135).

Zanimljivo je da ni ASA PS klasifikacija, ni CCI, ni ECI nisu spomenuti u aktualnim smjernicama unatoč njihovoj zastupljenosti u kliničkoj praksi i znanstvenim istraživanjima (16). Možda je razlog u tome što su CCI i ECI razvijeni za analizu velikih administrativnih baza podataka, a ASA PS klasifikacija je u osnovi subjektivna procjena općeg stanja bolesnika prije anestezije, niti jedan od ova tri bodovna sustava nije specifičan za ortogerijatrijsku populaciju te zanemaruju stres koji donosi prijelom

kuka u starijoj dobi. Zbog svega navedenog, još uvijek je nejasno u kolikoj mjeri sam prijelom, operacija i anestezija doprinose ukupnom riziku od smrtnosti i nastanku perioperacijskih komplikacija, a pitanje idealnog prediktora u ovoj ranjivoj skupini bolesnika ostaje otvoreno.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Primarni ciljevi našeg istraživanja bili su: utvrditi smrtnost jedan i šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice; opisati koncentraciju Hb-a i udio Htc-a u tri perioperacijske vremenske točke; odrediti prevalenciju anemije pri prijemu u bolnicu; te ispitati povezanost anemije i primjene ECT-a sa smrtnošću bolesnika.

Sekundarni ciljevi bili su:

- definirati koje se sistemske komplikacije javljaju kod operiranih bolesnika s PFF-om tijekom indeksne hospitalizacije
- utvrditi čimbenike povezane s razvojem navedenih komplikacija
- utvrditi povezanost dokumentiranih komplikacija s 30-dnevnom smrtnošću
- opisati obilježja i ishode bolesnika bez dokumentiranih komplikacija tijekom hospitalizacije.

2.2. Hipoteze istraživanja

Postavljene su sljedeće radne hipoteze:

H1: Bolesnici s konstantno niskim koncentracijama Hb-a u sve tri mjerene vremenske točke imat će višu stopu smrtnosti nakon otpusta iz bolnice.

H2: Bolesnici koji prime ECT bilo kada tijekom hospitalizacije imat će veću smrtnost nakon otpusta iz bolnice.

H3: Bolesnici koji razviju komplikacije tijekom hospitalizacije imat će veću smrtnost nakon otpusta iz bolnice.

H4: Žene su starije, fragilnije i imat će višu stopu smrtnost nakon otpusta iz bolnice.

H5: Bolesnici koji imaju veće komorbiditetno opterećenje imat će veću smrtnost u periodu nakon otpusta iz bolnice.

H6: Bolesnici koji uzimaju lijekove protiv zgrušavanja krvi kasnije će se operirati, odnosno imat će $TTS \geq 2$ dana, te će zbog toga imati veću smrtnost.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

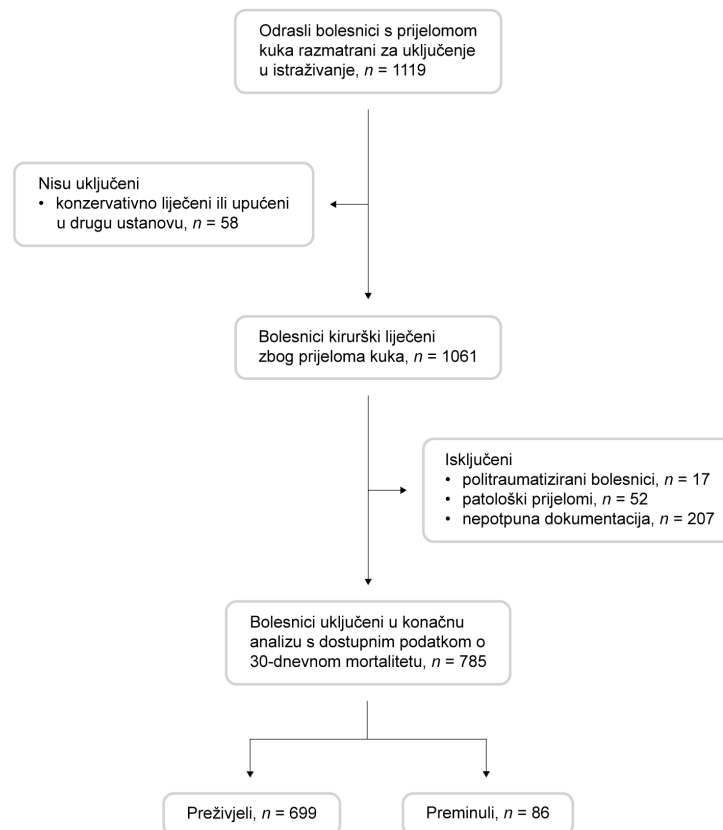
3.1. Ispitanici

Ciljanu populaciju činili su odrasli bolesnici hospitalizirani na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split), u razdoblju od 1. siječnja 2021. do 31. prosinca 2022. godine s primarnom dijagnozom prijeloma kuka (šifre: S72, S72.0, S72.1, S72.2, prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, MKB-10). U navedenom razdoblju identificirano je ukupno 1 119 bolesnika s prijelomom vrata bedrene kosti, prijelomom u trohanternoj regiji, subtrohanternim prijelomima te periprotetskim prijelomima bedrene kosti. Trohanterni prijelomi se dijele na intertrohanterne i pertrohanterne. U kliničkoj praksi se često koriste kao sinonimi, no među njima postoji jasna anatomska razlika. Kod intertrohanternog prijeloma prijelomna linija prati anatomske linije koje spajaju dva trohantera na prednjoj strani femura. Kod pertrohanternog, prijelomna linija prolazi kroz veliki i/ili mali trohanter i zahvaća unutrašnjost trohanterne regije. U ovom radu koristit će se termin intertrohanterni prijelomi radi lakšeg povezivanja s engleskom literaturom.

Glavni kriterij za uključivanje u istraživanje bilo je kirurško liječenje prijeloma kuka, pri čemu je identificiran 1 061 bolesnik, dok je 58 bolesnika izostavljeno zbog konzervativnog pristupa liječenju ili odluke o nastavku liječenja u drugoj ustanovi. Iz istraživanja su dodatno isključeni bolesnici s patološkim prijelomima ($n = 52$) te politraumatizirani bolesnici kod kojih je prijelom kuka bio posljedica visokoenergetske traume ($n = 17$). Nadalje, u prvom dijelu istraživanja dodatno su isključeni strani državljani zbog nemogućnosti adekvatnog praćenja 6 mjeseci nakon otpusta, kao i bolesnici kod kojih nije postojao dokaz o preživljenju ili smrti unutar 6 mjeseci od završetka bolničkog liječenja ($n = 36$). Nakon primjene svih unaprijed definiranih kriterija uključenja i isključenja, konačna kohorta prvog dijela istraživanja obuhvatila je 956 kirurški liječenih bolesnika.

U drugom dijelu istraživanja, od ukupnog broja uključenih bolesnika iz istraživanja su isključeni politraumatizirani bolesnici s prijelomom kuka, oni s patološkim prijelomima, izgubljeni iz praćenja te dodatnih 207 bolesnika s nepotpunom kliničkom dokumentacijom, prvenstveno bez pouzdanih podataka o odabranim bolničkim neželjenim događajima. Nakon primjene svih unaprijed definiranih kriterija

uključenja i isključenja, konačna kohorta drugog dijela istraživanja obuhvatila je 785 kirurški liječenih bolesnika. Iako su ispitanici potjecali iz iste osnovne institucijske kohorte, analitički uzorak, početna vremenska točka i definicije ishoda prilagođene su specifičnom cilju svakog pojedinog istraživanja. Postupak odabira bolesnika detaljno je prikazan STROBE dijagramom toka (144) (Slika 1).



Slika 1. Dijagram toka uključenja bolesnika u 2. dio istraživanja

3.2. Postupci

S obzirom na to da su svi promatrani ishodi nastupili prije početka analize, studija je dizajnirana kao retrospektivna kohortna studija. Prikupljanje podataka provedeno je u prvoj polovici 2023. godine. Tijek istraživanja započeo je identifikacijom bolesnika s dijagnozom prijeloma kuka putem protokolarnih zapisa. Zatim je analizirana dostupna medicinska dokumentacija; povijesti bolesti bolesnika i anesteziološki zapisi pohranjeni u arhivi Zavoda za ortopediju i traumatologiju. Nadalje, retrospektivna analiza izvršena je pregledavanjem integriranog Bolničkog

informacijskog sustava (BIS) koji povezuje sve kliničke odjele, poliklinike i laboratorije KBC Split. U konačnu kohortu uključeni su isključivo odrasli bolesnici podvrgnuti operacijskom liječenju prijeloma kuka.

Podaci o preživljenju bolesnika provjereni su u BIS-u koji je izravno povezan sa Središnjim zdravstvenim informacijskim sustavom Republike Hrvatske (CEZIH). Navedeni je izvor omogućio naknadnu provjeru podataka o smrtnosti nakon otpusta. Analize su provedene na bolesnicima s dostupnim podacima za pojedini ishod i prediktor (engl. *complete-case* pristup za pojedini model), a broj uključenih bolesnika prikazan je uz svaku analizu. Razlike u nazivnicima stoga odražavaju nedostajuće vrijednosti za pojedine varijable i vremenske točke.

U prvom dijelu istraživanja analiziran je unutarbolnički mortalitet te mortalitet jedan i šest mjeseci od otpusta iz bolnice, pri čemu je dan otpusta bio početna vremenska točka praćenja. U drugom dijelu istraživanja analizirana je tridesetodnevna smrtnost od dana operacije, s ciljem utvrđivanja neželjenih događaja koji nastaju za vrijeme hospitalizacije i ispitivanja njihove povezanosti s kratkoročnom smrtnošću. Dakle, analitički uzorak, početna vremenska točka praćenja i definicija ishoda nisu jednaki u oba dijela istraživanja i rezultati se ne smiju izravno poistovjećivati.

Prikupljene su sljedeće skupine varijabli:

- demografske varijable: dob i spol bolesnika. Dob je deskriptivno prikazana kao medijan i interkvartilni raspon te dodatno kategorizirana u unaprijed definirane dobne skupine (približno odgovarajući desetljetnim intervalima) za potrebe stratifikacije i deskriptivne analize. U regresijskim modelima dobna kategorija tretirana je kao ordinalna varijabla, pri čemu su više kategorije označavale stariju životnu dob.
- podaci o antitrombotičnoj ili antikoagulacijskoj terapiji prije prijema u bolnicu: za deskriptivni prikaz razlikovane su pojedine skupine lijekova (bez terapije, acetilsalicilna kiselina, varfarin, DOAC ili druga terapija), dok je za analizu povezanosti s TTS-om terapija dodatno dihotomizirana na odsutnu i prisutnu prethodnu antitrombotičku/ antikoagulantnu terapiju.

- laboratorijske varijable: vrijednosti koncentracije Hb i udjela Htc praćene su u tri ključne vremenske točke: pri prijemu u bolnicu, neposredno prije operacijskog zahvata, kako je evidentirano na anesteziološkoj listi, te kao prve poslijeoperacijske vrijednosti. Analizirane su i njihove međusobne razlike povezane s perioperacijskom primjenom ECT-a.
- perioperacijske varijable: vrsta prijeloma, vrsta kirurškog zahvata, vrsta primijenjene anestezije, duljina boravka u ICU-u, duljina boravka u Zavodu za ortopediju i traumatologiju (engl. *hospital length of stay*, HLOS), kao i mjesto otpusta bolesnika. Zbog nedostatka egzaktnih zapisa o satima prijema i operacije u retrospektivnoj dokumentaciji, TTS je izražen u danima, što predstavlja ograničenje pri tumačenju rezultata u odnosu na standardne smjernice koje pragove obično definiraju unutar intervala od 24 do 48 sati. Neželjeni događaji koji su se razvili tijekom operacije također su prikupljeni, nakon što su prethodno zabilježeni u BIS-u i u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji (temperaturne liste, otpusna pisma).

3.2.1. Klinički bodovni sustavi i stratifikacija rizika

Za procjenu općeg fizičkog statusa i komorbiditeta bolesnika neposredno prije operacijskog zahvata anesteziolozi u KBC Split koriste ASA PS klasifikaciju. Taj podatak je bio dostupan na anesteziološkim listama koje se čuvaju zajedno s ostalom medicinskom dokumentacijom vezanom za indeksnu hospitalizaciju bolesnika u arhivi Zavoda za ortopediju i traumatologiju. Dodatno su korištena dva prognostička indeksa temeljena na MKB-10: CCI i ECI.

CCI je izračunan prema izvornoj Charlsonovoj metodi, uz prilagodbu za dob bolesnika, pomoću besplatne aplikacije MDCalc. Raspon indeksa kreće se od 0 do 29 bodova. Njime se predviđa desetogodišnje preživljenje bolesnika prema osvojenim bodovima: 0 bodova označava izostanak komorbiditeta uz procijenjeno preživljenje od 98 %; 1–2 boda preživljenje od 90 do 96 %; 3–4 boda preživljenje od 53 do 77 %; dok ≥ 5 bodova označava procijenjeno desetogodišnje preživljenje od ≤ 21 % (139).

ECI je izračunan kao zbroj u kojem su komorbiditeti bodovani prema njihovu utjecaju na mortalitet pomoću van Walravenova bodovnog sustava (raspon od -19 do 89 bodova), korištenjem platforme OrthoToolKit i pripadajućeg besplatnog online kalkulatora.

Za potrebe komparativne analize i postizanja usporedivosti s dostupnom literaturom, konačni rezultati indeksa stratificirani su u četiri skupine; za CCI: 0, 1–2, 3–4, ≥ 5 , te za ECI: < 0 , 0, 1–4, ≥ 5 .

3.2.2. Komplikacije i neželjeni događaji

Komplikacije, odnosno neželjeni događaji su definirani kao medicinski događaji nastali tijekom indeksne hospitalizacije, dokumentirani u BIS-u, temperaturnim listama ili otpusnim pismima. Radi deskriptivnog prikaza grupirani su u klinički povezane kategorije: respiratorne infekcije, UTI, VTE, kardiovaskularni događaji, dekubitusi, AKI te neurološki ili kognitivni neželjeni događaji. Budući da standardizirani neurokognitivni testovi nisu bili sustavno provedeni, zapis o POD i POCD predstavljao je klinički dokumentirano kognitivno pogoršanje, a ne formalno potvrđenu dijagnozu prema standardiziranim neuropsihološkim kriterijima. Točni kriteriji i vrijeme nastanka pojedinih događaja nisu bili jednako dostupni za sve bolesnike. Kirurški neželjeni događaji, poput infekcije operacijskog mjesta, zatajenja implantata, reoperacije, krvarenja i problema povezanih s fiksacijom, nisu bili dosljedno dokumentirani te nisu uključeni u ovu analizu.

3.2.3. Statistička analiza

Raspodjela kontinuiranih podataka procijenjena je Shapiro-Wilkovim testom. Budući da podaci nisu pratili normalnu Gaussovu raspodjelu, sve kontinuirane varijable prikazane su preko medijana i interkvartilnog raspona, uz minimalnu i maksimalnu vrijednost kada je to bilo relevantno (Q1–Q3; min– max). Kategoričke varijable prikazane su brojem i postotkom. Za usporedbu razlika između dviju neovisnih skupina bolesnika (preživjeli u odnosu na preminule) korišten je Mann-Whitneyjev U test.

Promjene laboratorijskih nalaza u vremenu kod istog bolesnika (dinamika od prijema do nakon operacije) analizirane su Wilcoxonovim testom uparenih uzoraka. Povezanost kategoričkih varijabli ispitana je hi-kvadrat testom (X^2 testom), odnosno Fisherovim egzaktnim testom kada očekivane frekvencije nisu bile primjerene za hi-kvadrat test. Primijenjeni su dvostrani testovi, a sve P -vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. Za ispitivanje povezanosti prethodne antitrombocitne ili antikoagulacijske terapije s TTS-om, uspoređena je raspodjela TTS-a između bolesnika bez takve terapije i onih koji su je uzimali Mann-Whitneyjevim U testom. Dodatno je univarijabilnom logističkom regresijom procijenjena povezanost prethodne antitrombotske terapije s TTS-om od najmanje 2 dana ili više (≥ 2 dana). Analiza je provedena na bolesnicima s dostupnim podacima o terapiji i TTS-u.

U istraživanje je uključena cjelokupna dostupna kohorta bolesnika koji su zadovoljili kriterije uključenja i isključenja. Veličina uzorka nije bila određena prospektivnim izračunom jer su analize provedene retrospektivno na već formiranoj kohorti. Nakon završetka prikupljanja podataka provedena je opisna post hoc procjena veličine uzorka na temelju opaženih razlika za dvije klinički važne varijable:

- koncentracija Hb-a pri prijemu: u eksploratornoj analizi operativnih obilježja primatelja (engl. *Receiver Operating Characteristics*, ROC analiza) određena je granična vrijednost Hb od 117 g/L. U skupini preminulih, unutar mjesec dana od otpusta, 60 % bolesnika imalo je Hb ≤ 117 g/L, u usporedbi s 40 % u skupini preživjelih. *Post hoc* izračun pokazao je da bi za uočavanje takve razlike, uz snagu od 80 % i razinu značajnosti $\alpha = 0,05$, bilo potrebno najmanje 97 bolesnika po skupini;
- TTS: 72 % preminulih i 53 % preživjelih bolesnika bilo je operirano nakon dva ili više dana od prijema. *Post hoc* izračun pokazao je da bi za uočavanje takve razlike bio potreban najmanje 101 bolesnik po skupini. Budući da su navedene procjene izvedene iz istih podataka na kojima su testirane hipoteze, one se tumače isključivo kao pokazatelji informativnosti kohorte, a ne kao *a priori* dokaz statističke snage ili stabilnosti modela.

Povezanost pojedinih varijabli s tridesetodnevnom smrtnošću najprije je ispitana univarijabilnom logističkom regresijom. Rezultati su prikazani kao omjeri šansi (engl. *odds ratio*, OR) s pripadajućim 95% intervalima pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI). U napredne multivarijabilne modele uključene su varijable koje su u prvom koraku pokazale razinu značajnosti $P < 0,10$, kao i one s jasnom kliničkom važnošću i prethodnim dokazima iz literature. Zbog djelomično podatkovno vođenog odabira varijabli, konačne modele treba smatrati eksploratornima, a ne konačno validiranim predikcijskim alatima.

Zbog ograničenog broja događaja (ukupno 100, odnosno 86 smrti) i pravila struke da se modeli ne smiju preopteretiti zbog prenaučenosti modela, kako ne bi izgubili moć predviđanja na drugim pacijentima (engl. *overfitting*), broj unesenih varijabli u modelima strogo je ograničen. Multikolinearnost je testirana faktorom inflacije varijance. Zbog nedostatka zapisa o točnom satu prijema i operacije, TTS je izražen u danima. Dodatno je provedena analiza osjetljivosti u vremenskim kategorijama: 0–1 dan, 2 dana i >2 dana. Takvo mjerenje, međutim, ne omogućuje precizno ispitivanje pragova od 24 ili 48 sati.

Konstruirana su tri zasebna početna modela, pri prijemu, kako bi se usporedila točnost različitih bodovnih sustava komorbiditeta i izbjeglo njihovo preklapanje:

1. ASA PS model: uključivao je dob, spol, ASA PS klasifikaciju i Hb.
2. Charlsonov model: uključivao je spol, dobno prilagođeni CCI i Hb (sama dob ovdje nije dodana jer je već dio Charlsonova indeksa).
3. Elixhauserov model: uključivao je dob, spol i ECI (Hb je izostavljen jer Elixhauserov indeks u sebi već sadrži bodove za anemiju).

Nakon toga kreirani su dodatni eksploratorni modeli bolničkog tijeka, u koje su uključeni i neželjeni događaji dokumentirani tijekom hospitalizacije. Oni nisu promatrani kao početni prediktori rizika, nego samo kao pokazatelji nepovoljnog kliničkog tijeka bolesnika koji izravno utječe na preživljenje. Zbog nepoznatog vremena njihova nastanka omjeri šansi ne smiju se tumačiti kao uzročni učinci.

Točnost i klinička uporabljivost stvorenih modela provjerena je kroz tri ključne domene:

- diskriminacija: ispitana je ROC analizom i izražena površinom ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*, AUC), uz bootstrap intervale pouzdanosti;
- kalibracija i ukupna točnost: procijenjene su Hosmer–Lemeshowljevim testom, kalibracijskim grafikonima i Brierovim rezultatom;
- potencijalna klinička korisnost: eksploratorno je procijenjena analizom krivulje odlučivanja. Budući da modeli nisu eksterno validirani, ova analiza ne predstavlja dokaz njihove spremnosti za rutinsku kliničku primjenu.

Provedena je analiza potpunih slučajeva, odnosno u analizu su uključeni isključivo bolesnici za koje su bile dostupne sve potrebne varijable. Višestruka imputacija nije provedena. Glavni dio statističke obrade napravljen je korištenjem Statističkog paketa za društvene znanosti - SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, SAD) i Microsoft Excela za Windows verzije 11.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD), dok su kalibracijski prikazi i analiza krivulje odlučivanja izrađeni u programskom jeziku Python.

3.2.4. Etičko odobrenje

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (oznaka protokola 500-03/22-01/21; odobreno 3. ožujka 2022.). Zbog opservacijskog, retrospektivnog dizajna istraživanja i korištenja anonimiziranih kliničkih podataka, pojedinačni informirani pristanak nije bio potreban.

4. REZULTATI

U dvogodišnjem razdoblju u KBC-u Split hospitalizirano je 1 119 odraslih osoba s dijagnozom PFF. Ukupno 1 061 pacijenat ispunio je kriterije uključivanja. Dodatno su isključeni politraumatizirani bolesnici, bolesnici s patološkim prijelomima, kao i operirani strani državljani za koje praćenje nakon otpusta nije bilo dostupno. Ukupno 956 pacijenata činilo je osnovnu kohortu prvog dijela istraživanja. Dostupnost podataka razlikovala se među varijablama i vremenskim točkama, pa su nazivnici navedeni uz pojedine analize. U drugom dijelu istraživanja dodatno su isključeni bolesnici s nepotpunom dokumentacijom, uglavnom vezanom za neželjene događaje tijekom hospitalizacije. Tako da je u konačnici 785 bolesnika analizirano u sklopu drugog dijela istraživanja.

4.1. Prvi dio istraživanja

U prvi dio istraživanja uključeno je 246 (26 %) muškaraca i 710 (74 %) žena. Ukupno 51 % žena bilo je u devetom desetljeću života (Tablica 1). Nadalje, 51 % ispitanika je bilo razred 3 ASA PS klasifikacije, 56 % ispitanika je postiglo ≥ 5 bodova na CCI i 47 % na ECI. Ukupno 67,5 % ispitanika prilikom prijema u bolnicu nije u kroničnoj terapiji imalo antikoagulanse, ni antitrombocitne lijekove. Ekstrakapsularni prijelomi dijagnosticirani su 1,5 puta češće nego intrakapsularni, i to 58,6 % nasuprot 39,3 %. Nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena prema vrsti prijeloma ($\chi^2 = 2,78$; $P = 0,428$). Najčešće izvedena operacija bila je ugradnja PFNA. Nismo pronašli statistički značajnu razliku između muškaraca i žena prema vrsti operacije ($\chi^2 = 1,26$; $P = 0,739$). Ukupno 85 % ispitanika operirano je u uvjetima SA. Nismo pronašli statistički značajnu razliku između muškaraca i žena niti prema vrsti anestezije ($\chi^2 = 0,491$; $P = 0,484$). Medijani za TTS, boravak u ICU-u i HLOS bili su 3, 0 i 10 dana (Tablica 2). Razlika među spolovima nije utvrđena ni kada je vrijeme do operacije kategorizirano kao manje od 2 dana ili najmanje 2 dana ($\chi^2 = 0,33$; $P = 0,855$). Za 763 (82,4 %) ispitanika mjesto otpusta bio je vlastiti dom.

Tablica 1. Usporedba demografskih i početnih kliničkih obilježja ispitanika prema spolu.

	Muškarci (<i>n</i> = 246)	Žene (<i>n</i> = 710)	<i>P</i> *
Dobne skupine			<0,001
≤61	44 (17,9)	25 (3,5)	
62–71	38 (15,4)	64 (9)	
72–81	46 (18,7)	176 (24,8)	
82–91	98 (39,8)	362 (51)	
≥92	20 (8,1)	83 (11,7)	
ASA PSklasifikacija ^a			<0,001
ASA 1	14 (5,7)	5 (0,7)	
ASA 2	98 (39,8)	322 (45,4)	
ASA 3	121 (49,2)	367 (51,7)	
ASA 4	13 (5,3)	16 (2,3)	
CCI ^b			<0,001
CCI 0	8 (3,3)	2 (0,3)	
CCI 1–2	43 (17,5)	55 (7,7)	
CCI 3–4	81(32,9)	232 (32,7)	
CCI ≥5	114 (46,3)	421 (59,3)	
ECI ^c			0,025
ECI <0	15 (6,2)	20 (2,9)	
ECI 0	78 (32,4)	189 (27,2)	
ECI 1–4	43 (17,8)	154 (22,1)	
ECI ≥5	105 (43,6)	333 (47,8)	

Podaci su prikazani kao broj i postotak, dobne skupine prikazane su u godinama

* χ^2 test

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa

^b Charlsonov index komorbiditeta

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta

4.1.1. Usporedba dinamike hemoglobina i hematokrita te pragova za primjenu transfuzije s obzirom na spol bolesnika

Medijani Hb-a pri prijemu, u anesteziološkim zapisima i pri prvom poslijeoperacijskom mjerenju iznosili su 121, 120 i 103,5 g/L. Odgovarajući medijani Hct-a iznosili su 0,36, 0,36 i 0,31 L/L. Medijani Hb-a bili su za 8, 7 i 6 g/L viši u muškaraca nego u žena, a medijani Hct-a za 0,02 L/L viši u muškaraca nego u žena (Tablica 3). Ukupno je 451 (47 %) bolesnik pri prijemu imao anemiju prema kriteriju primijenjenom u istraživanju. Štoviše, Hb <120 g/L zabilježen je u 359 žena i 92 muškarca pri prijemu i ta je razlika bila statistički značajna ($\chi^2 = 12$; $P = 0,001$).

Tablica 2. Usporedba vremena do operacije i duljine hospitalizacije s obzirom na spol ispitanika.

	Muškarci ($n = 246$)	Žene ($n = 710$)	P^*
	Medijan (Q1–Q3, min–max)		
Vrijeme do operacije	3 (1–5; 0–27)	3 (1–4; 0–16)	0,879
Boravak u ICU-u ^b	0 (0–1; 0–20)	0 (0–1; 0–22)	0,085
HLOS ^a	10 (8–13; 0–35)	10 (8–12; 0–50)	0,906

Svi podaci su izraženi u danima, a medijan kao prvi kvartil–treći kvartil, minimalna–maksimalna vrijednost

* Mann-Whitneyjev test

^a duljina boravka u Zavodu za ortopediju i traumatologiju

^b jedinica više razine skrbi

U dodatnoj analizi povezanosti prethodne antitrombotske/antikoagulantne terapije s TTS-om uključena su 954 bolesnika s dostupnim podacima. Bolesnici koji su prije prijema uzimali antitrombocitnu ili antikoagulacijsku terapiju imali su dulji TTS od bolesnika bez takve terapije u anamnezi: medijan 4 dana (IQR 2–5) prema 2 dana (IQR 0–4; $P < 0,001$). TTS-om od najmanje 2 dana ili više zabilježen je u 225 od 309 bolesnika s prethodnom terapijom (82,5 %) i u 418 od 645 bolesnika bez terapije (64,8 %). U univarijabilnoj logističkoj regresiji prethodna antitrombotska i antikoagulantna terapija bila je povezana s većim izgledima za TTS od najmanje 2 dana ili više (OR 2,6, 95 %-tni CI 1,8–3,6; $P < 0,001$).

Tablica 3. Prikaz koncentracije hemoglobina i udjela hematokrita u tri vremenske točke prema spolu ispitanika.

	Muškarci (<i>n</i> = 246)	Žene (<i>n</i> = 710)	<i>P</i> *
	Medijan (Q1–Q3; min–max)		
Hemoglobin			
Pri prijemu	127 (111–140; 64–180)	119 (105–129; 56–167)	<0,001
Anesteziološka lista	126 (111–137; 76–180)	119 (106–129; 59–161)	<0,001
Prvi poslije operacije	108 (95–120; 59–172)	102 (91–113; 59–154)	<0,001
Hematokrit			
Pri prijemu	0,37 (0,33–0,41; 0,21–0,56)	0,35 (0,32–0,38; 0,16–0,76)	<0,001
Anesteziološka lista	0,37 (0,33–0,41; 0,23–0,56)	0,35 (0,32–0,38; 0,18–0,49)	<0,001
Prvi poslije operacije	0,32 (0,28–0,35; 0,18–0,53)	0,3 (0,27–0,34; 0,18–0,49)	0,001

Koncentracija hemoglobina i udio hematokrita izraženi su u g/L i L/L, a medijan kao prvi kvartil–treći kvartil, minimalna–maksimalna vrijednost

* Mann-Whitneyjev test

Ukupno 88 (9,2 %) pacijenata primilo je transfuziju prije operacije, 74 (7,7 %) intraoperacijski i 309 (32,3 %) pacijenata nakon operacije (Tablica 4). Broj primijenjenih doza nije se statistički značajno razlikovao između muškaraca i žena ni u jednoj vremenskoj točki. Volumen transfuzije nije se razlikovao prije ni tijekom operacije, dok je nakon operacije zabilježena statistički značajna, ali brojčano mala razlika u volumenu transfuzije između spolova ($P = 0,039$).

Tablica 4. Usporedba ukupnog volumena i broja transfundiranih jedinica koncentrata eritrocita u tri vremenske točke prema spolu ispitanika.

Prije operacije	Muškarci (<i>n</i> = 18)	Žene (<i>n</i> = 70)	<i>P</i>
Broj doza, <i>n</i> (%)			0,888*
1	8 (47,1)	28 (40,6)	
2	6 (35,3)	27 (39,1)	
>2	3 (17,6)	14 (20,3)	
Volumen (mL)	510 (255–530; 230–1030)	495 (262–537; 240–1330)	0,571†
Intraoperacijski	Muškarci (<i>n</i> = 20)	Žene (<i>n</i> = 54)	0,187*
Broj doza, <i>n</i> (%)			
1	10 (50)	36 (66,7)	
2	8 (40)	17 (31,5)	
>2	2 (10)	1 (1,9)	
Volumen (mL)	520 (340–722; 280–790)	270 (245–490; 200–530)	0,147†
Poslije operacije	Muškarci (<i>n</i> = 80)	Žene (<i>n</i> = 229)	0,187*
Broj doza, <i>n</i> (%)			
1	22 (27,5)	67 (29,2)	
2	28 (35)	122 (53,3)	
>2	30 (37,5)	40 (17,4)	
Volumen (mL)	520 (270–780; 230–1820)	510 (277–540; 210–1530)	0,039†

Volumen je izražen kao medijan i prvi kvartil–treći kvartil, minimalna–maksimalna vrijednost

* χ^2 test †Mann-Whitneyjev test

Prijeoperacijski pragovi za transfuziju za muškarce i žene bili su 85 i 83 g/L, intraoperacijski 111 i 96 g/L, a poslijeoperacijski 85 i 83 g/L (Tablica 5).

Nakon prijeoperacijske transfuzije, medijani vrijednosti Hb i Htc su se povećali. Vrijednosti Hb su se povećale u 72 (89 %) pacijenata, u 15 (88 %) muškaraca i u 57 (89 %) žena. Vrijednosti Htc su se povećale u 69 (85 %) pacijenata, u 13 (76 %) muškaraca i u 56 (87 %) žena. Nije bilo statistički značajne razlike između vrijednosti Hb i Htc nakon intraoperacijskih transfuzija.

Tablica 5. Usporedba pragova za transfuziju te vrijednosti hemoglobina i hematokrita u tri vremenske točke prema spolu ispitanika.

		Prije ECT	Poslije ECT	Razlika	P*
Prije operacije					
Ukupno (n = 88)	Hb ^a	84 (73–89; 56–153)	97 (92–103; 78–132)	15 (6,5–24; -22–49)	<0,001
	Hct ^b	0,25 (0,23–0,27; 0,16–0,43)	0,29 (0,28–0,31; 0,25–0,38)	0,04 (0,02–0,06; -0,07–0,15)	<0,001
Muškarci (n = 18)	Hb	85 (82–92; 64–158)	97 (92–104; 89–132)	12 (4,5–22; -21–35)	0,010
	Hct	0,255 (0,25–0,29; 0,15–0,45)	0,29 (0,28–0,81; 0,26–0,38)	0,04 (0–0,06; -0,07–0,10)	0,020
Žene (n = 70)	Hb	83 (71–88; 56–123)	96,5 (92–103; 78–125)	15 (8–26; -22–49)	<0,001
	Hct	0,26 (0,23–0,26; 0,16–0,36)	0,29 (0,28–0,31; 0,25–0,58)	0,04 (0,02–0,06; -0,04–0,15)	<0,001
Za vrijeme operacije					
Ukupno (n = 74)	Hb	99 (91–115; 59–152)	101 (94–112; 66–138)	-0,50 (-8,5–9; -0,45–49)	0,942
	Hct	0,30 (0,27–0,35; 0,18–0,44)	0,31 (0,28–0,33; 0,19–0,40)	0 (-0,03–0,03; -0,17–0,13)	0,670
Muškarci (n = 20)	Hb	111 (94–124; 76–152)	101 (87–112; 66–138)	- 6 (-15 –0; -45–25)	0,035
	Hct	0,35 (0,29–0,36; 0,23–0,44)	0,29 (0,27–0,33; 0,19–0,40)	-0,02 (-0,06–0; -0,17–0,07)	0,025
Žene (n = 54)	Hb	96 (89–113; 59–138)	101 (95–110; 79–137)	3 (-6–10; -32–49)	0,190
	Hct	0,29 (0,27–0,34; 0,18–0,42)	0,31 (0,29–0,33; 0,23–0,39)	0,01 (-0,02–0,03; -0,10–0,13)	0,323
Poslije operacije					
Ukupno (n = 309)	Hb	83 (78–88; 57–129)	99 (93–105; 80–126)	16 (8–24; -26–57)	<0,001
	Hct	0,25 (0,23–0,27; 0,16–0,37)	0,29 (0,26 –0,29; 0,22–0,39)	0,04 (0,02–0,07; -0,08–0,18)	<0,001
Muškarci (n = 80)	Hb	85 (78–92; 57–129)	99 (94–105; 80–126)	13 (5–21; -25–55)	<0,001
	Hct	0,25 (0,23–0,27; 0,16–0,37)	0,29 (0,28–0,31; 0,23–0,39)	0,04 (0,02–0,07; -0,08–0,18)	<0,001
Žene (n = 229)	Hb	83 (77–87; 59–117)	99 (92–105; 81–123)	16 (9–24; -26–57)	<0,001
	Hct	0,25 (0,23–0,26; 0,18–0,34)	0,29 (0,28–0,31; 0,22–0,38)	0,05 (0,03–0,07; -0,08–0,26)	<0,001

Sve varijable su izražene kao medijan i prvi kvartil–treći kvartil, minimalna–maksimalna vrijednost

* Wilcoxonov test

^a koncentracija hemoglobina, izražena u g/L

^b udio hematokrita, izražen u L/L

^c transfuzija koncentrata eritrocita

Vrijednosti Hb su se povećale u 34 (47 %) ispitanika koji su primili transfuzije intraoperacijski, u četiri (21 %) muškarca i 30 (55 %) žena. Vrijednosti Htc su se povećale u 31 (42 %) ispitanika koji su primili transfuzije intraoperacijski, u dva (11 %) muškarca i 29 (53 %) žena. Udio povećanog Hb bio je 2 puta veći kod žena nego kod muškaraca. Udio povećanog Htc bio je 4,8 puta veći kod žena nego kod muškaraca. Nakon poslijeoperacijske transfuzije, medijan vrijednosti Hb se povećao, kao i medijan vrijednosti Htc. Vrijednosti Hb su se povećale kod 278 (92 %) ispitanika, kod 71 (89 %) muškaraca i kod 206 (93 %) žena. Vrijednosti Htc su se povećale kod 268 (89 %) ispitanika, kod 66 (82 %) muškaraca i kod 201 (91 %) žena.

4.1.2. Klinički ishodi te čimbenici povezani s mortalitetom

Tijekom indeksne hospitalizacije umrlo je 14 bolesnika, po sedam muškaraca i žena. Među bolesnicima s dostupnim podatkom o ishodu, 100 (10,8 %) umrlo je unutar jednog mjeseca, a 207 (23,4 %) unutar šest mjeseci od otpusta iz bolnice (Tablica 6). Udio preminulih bio je 2,2 puta veći u skupini muškaraca nego u skupini žena koje su umrle unutar mjesec dana od otpusta ($\chi^2 = 14,9$; $P < 0,001$). Udio preminulih bio je 1,5 puta veći u skupini muškaraca nego u skupini žena preminulih unutar 6 mjeseci od otpusta iz bolnice ($X^2 = 9,9$; $P = 0,002$).

Tablica 6. Usporedba jednomjesečne i šestomjesečne smrtnosti nakon otpusta iz bolnice s obzirom na spol.

	Muškarci (<i>n</i> = 246)	Žene (<i>n</i> = 710)	<i>P</i> *
Unutar 1 mjeseca (<i>N</i> = 925)			<0,001
Premинуli	42 (17,7)	58 (8,4)	
Preživјeli	195 (82,3)	630 (91,6)	
Unutar 6 mjeseci (<i>N</i> = 884)			0,001
Premинуli	71 (31,1)	136 (20,7)	
Preživјeli	157 (68,9)	520 (79,3)	

Sve varijable su izražene kao broj i postotak

* χ^2 test

U skupini preminulih unutar mjeseca dana od otpusta iz bolnice ($n = 100$), prijeoperacijske transfuzije rezultirale su porastom Hb i Htc i kod muškaraca i kod žena. Ukupno sedam muškaraca u skupini preminulih primilo je prijeoperacijsku transfuziju, kod njih šest (85 %) to je rezultiralo porastom Hb, a kod njih pet (71 %) porastom Htc. Ukupno osam žena u skupini preminulih primilo je prijeoperacijsku transfuziju; kod svih (100 %) žena to je rezultiralo porastom Hb, a kod njih sedam (87 %) porastom Htc.

U skupini preminulih unutar mjeseca dana od otpusta iz bolnice, 14 muškaraca i 21 žena primili su intraoperacijsku transfuziju, ali primjećeno je smanjenje razine Hb i Htc i kod muškaraca i kod žena. Kod ukupno 13 (93 %) muškaraca primjećeno je smanjenje Hb, a u njih 11 (79 %) i smanjenje Htc. Kod ukupno 19 (90 %) žena primjećeno je smanjenje i Hb i Htc. U skupini preminulih unutar mjesec dana, 16 muškaraca i 21 žena primili su ECT poslije operacije i kod oba spola primjećeno je smanjenje Hb i Htc. Štoviše, kod sedam (43 %) muškaraca evidentirano je smanjenje Hb i Htc, a kod njih devet (56 %) Hb i Htc ostali su isti. Kod 17 (81 %) žena Hb i Htc su ostali isti. Zbog retrospektivnog dizajna i vremena laboratorijskih kontrola ove se promjene mogu tumačiti samo deskriptivno. Ove deskriptivne promjene ne omogućuju zaključivanje o učinku transfuzije jer nisu prilagođene početnoj težini anemije, krvarenju ni općem stanju bolesnika.

Udio muškaraca u skupini preminulih bio je 1,7 puta veći od udjela muškaraca u skupini preživjelih ($\chi^2 = 14,9$; $p < 0,001$) (Tablica 7). Udio ispitanika starih između 82 i 91 godinu bio je 1,4 puta veći u skupini preminulih nego u skupini preživjelih. Udio pacijenata s ASA 3 u skupini nepreživjelih bio je 1,4 puta veći nego u skupini preživjelih ($\chi^2 = 34$; $p < 0,001$). Udio pacijenata s CCI ≥ 5 bio je 1,4 puta veći u skupini nepreživjelih nego u skupini preživjelih ($\chi^2 = 23$, $p < 0,001$). Udio pacijenata s ECI ≥ 5 bio je 1,44 puta veći u skupini nepreživjelih nego u skupini preživjelih ($\chi^2 = 15,5$; $p = 0,001$). U univarijabilnim logističkim regresijskim analizama muški spol bio je povezan s većim izgledima za smrt unutar mjesec dana od otpusta. Izgledi za smrt povećavali su se sa svakim povećanjem kategorije dobnih skupina, sa svakim razredom ASA PS klasifikacije, sa svakim porastom kategorije CCI-a i sa svakim porastom kategorije ECI-a. Graničnu vrijednost Hb pri prijemu u odnosu na smrtnu ishodu dala nam je ROC

analiza (površina: 0,607; SE 0,030; 95 % CI: 0,55–0,666; $p < 0,001$). U skupini preminulih ($n = 100$), 60 pacijenata imalo je $Hb \leq 117$ g/L, pa je osjetljivost bila 60 %.

U skupini preživjelih ($n = 825$), 483 pacijenta imala su $Hb > 117$, pa je specifičnost bila 58 % ($\chi^2 = 12,5$; $P < 0,001$). Vjerojatnost smrti bila je 2,1 puta veća u skupini pacijenata koji su imali $Hb \leq 117$ g/L u usporedbi sa skupinom pacijenata koji su imali $Hb > 117$ g/L. Vrijednost $Hb \leq 117$ g/L bila je povezana s većim izgledima za smrt, ali zbog slabe diskriminacijske sposobnosti taj nalaz ne predstavlja klinički transfuzijski prag. Udio pacijenata koji su primili transfuziju prije operacije bio je 2 puta veći u skupini preminulih nego u skupini preživjelih ($\chi^2 = 7,8$; $p = 0,005$). Prijeoperacijska transfuzija eritrocita bila je povezana s većim izgledima za smrt. Nismo dokazali statistički značajnu povezanost između intraoperacijskih ($\chi^2 = 0,084$; $P = 0,772$), ni poslijeoperacijskih ($\chi^2 = 1,84$; $P = 0,175$) transfuzija s fatalnim ishodom. Udio pacijenata koji su operirani nakon 2 ili više dana bio je 1,36 puta veći u skupini nepreživjelih nego u skupini preživjelih ($\chi^2 = 12,4$; $P < 0,001$).

Udio pacijenata operiranih pod OA bio je 1,7 puta veći u skupini nepreživjelih nego u skupini preživjelih ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,014$). Vrijeme do operacije od najmanje 2 dana bilo je povezano s većim izgledima za smrt, kao i opća u odnosu na spinalnu anesteziju. Raspodjela pacijenata prema onima koji su uzimali antikoagulanse prije hospitalizacije ($\chi^2 = 1,44$; $P = 0,838$) i vrsti prijeloma ($\chi^2 = 0,588$; $P = 0,899$) nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na smrtni ishod unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice. Sve navedene procjene predstavljaju neprilagođene povezanosti i ne dokazuju uzročni učinak prijeoperacijske transfuzije, vremena do operacije ili vrste anestezije.

Tablica 7. Univarijabilna povezanost odabranih obilježja s jednomjesečnom smrtnošću nakon otpusta iz bolnice.

Varijabla	Ref.	<i>N</i>	OR (95 % CI) ^f	<i>P</i> [*]
Dobne kategorije	Porast za jednu kategoriju	925	2,1 (1,6–2,7)	<0,001
Spol	Ženski spol	925	2,3 (1,5–3,6)	<0,001
ASA PS klasifikacija ^a	Porast za jedan razred	925	2,9 (2,0–4,3)	<0,001
CCI ^b	Porast za jednu kategoriju	924	2,4 (1,6–3,6)	<0,001
ECI ^c	Porast za jednu kategoriju	921	1,5 (1,2–2,0)	0,001
Hb ^e pri prijemu ≤117 g/L	>117 g/L	923	2,1 (1,4–3,2)	0,001
ECT ^d prije operacije	NE	925	2,3 (2,4–4,2)	0,004
Vrijeme do operacije ≥2 dana	<2 dana	924	2,3 (1,4–3,6)	<0,001
Vrsta anestezije	Spinalna	796	2,0 (1,2–3,5)	0,01

Dobne skupine su temeljene na desetljećima

* Logistička regresija koristi se za procjenu omjera šansi uz pripadajuće 95-postotne intervale pouzdanosti. Ishod je bila smrt unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice. Broj uključenih bolesnika (*N*) razlikuje se zbog nedostajućih podataka za pojedine varijable.

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa

^b Charlsonov indeks komorbiditeta

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta

^e hemoglobin

^d transfuzija koncentrata eritrocita

^f omjer šansi, izračunat u odnosu na referentu razinu (ref.), i interval pouzdanosti

4.2. Drugi dio istraživanja

U 2. dijelu istraživanja medijan dobi iznosio je 84 godine (IQR 78–89), a 589 bolesnika (75,0 %) bilo je ženskog spola. Razredi 3 i 4 ASA PS klasifikacije zabilježeni su u 436 bolesnika (55,5 %), CCI ≥ 5 u 458 bolesnika (58,3 %), a ECI ≥ 5 u 367 bolesnika (46,8 %). Pri prijemu nije zabilježena kronična antitrombotska, ni antikoagulantna terapija u 529 bolesnika (67,4 %). Početne i perioperacijske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 8. Tridesetodnevna smrtnost iznosila je 11,0 % (86 od 785). U usporedbi s preživjelim, preminuli su imali veći udio starijih dobni kategorija, muškog spola, ASA PS 3–4, CCI ≥ 5 i ECI ≥ 5.

Tablica 8. Početne i perioperacijske karakteristike ispitivane populacije ($n = 785$).

Varijabla	n (%) or medijan (IQR)
Dob	84 (78–89)
Muški spol	196 (25,0)
ASA PS 3–4 ^a	436 (55,5)
CCI ≥ 5 ^b	458 (58,3)
ECI ≥ 5 ^c	367 (46,8)
Hemoglobin pri prijemu	121 (108–133)
Antitrombotska/ antikoagulantna terapija	256 (32,6)
Vrsta prijeloma	Vrat bedrene kosti 335 (42,7) Trohanterni prijelomi 432 (55,0) Drugo 18 (2,3)
Vrsta operacije	PFNA ^e 437 (55,7) Hemiartroplastika 265 (33,8) Totalna artroplastika 32 (4,1)
Opća anestezija	116 (14,8)
Prijeoperacijska ECT ^d	70 (8,9)
Vrijeme do operacije	3 (1–5)

Podaci su prikazani kao broj i postotak ili medijan i interkvartilni raspon

Dob je prikazana u godinama, hemoglobin u g/L, a vrijeme do operacije u danima

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa, razredi 3 i 4

^b Charlsonov indeks komorbiditeta

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta

^d transfuzija koncentrata eritrocita

^e proksimalni femoralni čavao s antirotacijskom oštricom

U usporedbi s preživjelim, preminuli su imali niže vrijednosti Hb i Htc pri prijemu, dulji TTS i dulji boravak u ICU. Te su usporedbe prikazane u Tablici 9.

Deskriptivna analiza osjetljivosti TTS-a po danima prikazana je u Tablici 10. Raspodjela 30-dnevne smrtnosti razlikovala se među kategorijama vremena do operacije ($P = 0,012$). Najviša smrtnost zabilježena je u bolesnika operiranih nakon više od 2 dana (13,8 %), u usporedbi s bolesnicima operiranim unutar 0–1 dana (8,5 %) i točno drugog dana (5,8 %). Ogovarajući prag iz ove tablice glasi: $TTS > 2$ dana nasuprot $TTS \leq 2$ dana: OR 2,0; 95 %-tni CI 1,2–3,3.

Table 9. Usporedba kontinuiranih kliničkih varijabli prema 30-dnevnom mortalitetu ispitanika.

Varijabla	Preživjeli (<i>n</i> = 699)	Premинуli (<i>n</i> = 86)	<i>P</i> *
Hb ^c	122 (109–134)	114 (102–128)	0,001
Htc ^d	0,36 (0,32–0,39)	0,34 (0,31–0,38)	0,011
TTS ^e	3 (1–4)	4 (2–5)	0,005
Duljina boravka u ICU ^a	0 (0–1)	1 (0–3)	<0,001
HLOS ^b	10 (8–12)	10 (8–14)	0,544

Varijable su izražene kao medijan i interkvartilni raspon

*Mann-Whitneyjev U test

^a jedinica više razine skrbi, duljina boravka izražena u danima

^b duljina boravka u Zavodu za ortopediju i traumatologiju, izražena u danima

^c hemoglobin, izražen kao g/L

^d hematokrit, izražen kao L/L

^e vrijeme do operacije, izraženo u danima

Tablica 10. Analiza osjetljivosti kategorija vremena do operacije i smrtnosti u 30 dana.

TTS ^a	Pacijenti	Smrtnost, <i>n</i> (%)	<i>P</i> *
0–1	213 (27,1)	18 (8,5)	0,012
2 dana	138 (17,6)	8 (5,8)	
>2 dana	434 (55,3)	60 (13,8)	

* χ^2 test

^a vrijeme do operacije, prikazano u danima jer sati nisu bili zabilježeni

4.2.1. Bolnički neželjeni događaji i smrtnost

Ukupno je 190 od 785 bolesnika (24,2 %) razvilo barem jedan dokumentirani neželjeni događaj tijekom indeksne hospitalizacije. Glavne skupine neželjenih događaja i pripadajuće stope tridesetodnevne smrtnosti prikazane su u Tablici 11.

Tablica 11. Usporedba učestalosti unutarbolničkih neželjenih događaja prema 30-dnevnom mortalitetu ispitanika.

Skupina nuspojava	Komponenta	Pacijenti, n (%)	Smrtnost, n (%)
Ukupno	Bilo koji neželjeni događaj u bolnici	190 (24,2)	52 (27,4)
Respiratorne infekcije	Ukupno respiratorne infekcije	56 (7,1)	20 (35,7)
	Upala pluća	34 (4,3)	13 (38,2)
	Infekcija COVID-19 ^a	22 (2,8)	7 (31,8)
Infekcija mokraćnog sustava	Infekcija mokraćnog sustava	60 (7,6)	9 (15,0)
Dekubitus	Dekubitus	55 (7,0)	16 (29,1)
Venska tromboembolija	Ukupno venska tromboembolija	14 (1,8)	3 (21,4)
	Duboka venska tromboza	10 (1,3)	3 (30,0)
	Plućna embolija	3 (0,4)	0 (0,0)
Kardiovaskularni događaji	Kombinirana, druga venska tromboembolija	1 (0,1)	0 (0,0)
	Ukupno kardiovaskularni događaji	3 (0,4)	1 (33,3)
	Atrioventrikularni blok/pacemaker	1 (0,1)	1 (100,0)
	Atrijska fibrilacija	1 (0,1)	0 (0,0)
	Postoperativna tahikardija	1 (0,1)	0 (0,0)
Ostali medicinski neželjeni događaji	Ukupno ostali medicinski neželjeni događaji	23 (2,9)	6 (26,1)
	Akutna ozljeda bubrega	15 (1,9)	5 (33,3)
	Neurološka komplikacija / POD ^b	8 (1,0)	1 (12,5)

Redci se međusobno ne isključuju; neki su pacijenti doživjeli više od jednog štetnog događaja u bolnici. Komponentni redci su opisni i pojašnjavaju sastav širih skupina štetnih događaja. Točni datumi početka događaja nisu bili dosljedno dostupni; stoga se ovi rezultati na razini komponenti ne smiju tumačiti kao vremenski ovisni učinci.

Vrijednosti su izražene kao broj i postotak

^a koronavirusna bolest 2019

^b poslijeoperacijski delirij

Smrtnost se razlikovala između bolesnika s dokumentiranim bolničkim neželjenim događajima i bez njih te se povećavala s brojem dokumentiranih događaja. Rezultati su prikazani u Tablici 12.

Tablica 12. Usporedba 30-dnevnog mortaliteta s obzirom na broj zabilježenih unutarbolničkih komplikacija.

Broj događaja	Bolesnici, n (%)	Smrtnost, n (%)	<i>P</i> *
0	595 (75,8)	34 (5,7)	<0,001
1	157 (20,0)	38 (24,2)	
≥2	33 (4,2)	14 (42,4)	

Vrijednosti su prikazane kao broj i postotak

* χ^2 test

Ispitanici bez dokumentiranih komplikacija tijekom hospitalizacije činili su većinu kohorte, ukupno 75,8 %. U usporedbi s ispitanicima koji su razvili barem jednu sistemsku komplikaciju, ispitanici bez komplikacija imali su višu vrijednost Hb-a pri prijemu, kraći TTS, rjeđe su primili prijeoperacijsku ECT i rjeđe su bili operirani u OA. Također su imali kraći boravak u ICU i kraći ukupni HLOS (Tablica 13).

Tablica 13. Usporedba ispitanika koji nisu razvili komplikacije sa onima koji su razvili komplikacije tijekom indeksne hospitalizacije.

Varijabla	Komplikacije		<i>P</i>
	Bez (<i>n</i> = 595)	Sa (<i>n</i> = 190)	
Hemoglobin pri prijemu	123 (110 - 134)	115 (97 - 129)	< 0,001†
Vrijeme do operacije	3 (1 - 4)	4 (2 - 5)	< 0,001†
Prijeoperacijska ECT ^a	35 (5,9)	35 (18,4)	< 0,001*
Opća anestezija	76 (12,8)	40 (21,1)	0,005*
Boravak u ICU ^b	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	< 0,001†
HLOS ^c	10 (8 - 11)	11 (9 - 14)	< 0,001†

Podaci su prikazani kao broj i postotak te kao medijan i interkvartilni raspon. Hemoglobin je izražen u g/L, vrijeme do operacije izraženo je u danima.

X² test † Mann-Whitneyjev U test

^a transfuzija koncentrata eritrocita

^b duljina boravka u jedinici više razine skrbi, izraženo u danima

^c duljina boravka na Zavodu za ortopediju i traumatologiju, izraženo u danima

Najvažnije, ispitanici bez dokumentiranih sistemskih komplikacija imali su znatno nižu 30-dnevnu smrtnost. Smrtnost u skupini bez komplikacija iznosila je 5,7 %, dok je u skupini s jednom sistemskom komplikacijom iznosila 24,2 %, a u skupini s dvije ili više sistemskih komplikacija 42,4 % (Tablica 12).

4.2.2. Modeli temeljeni na početnim podacima i eksploratorni modeli

U univarijabilnim logističkim regresijskim analizama, starija dobna kategorija, muški spol, teret komorbiditeta, niži Hb pri prijemu, dulje TTS, prijeoperacijska ECT, OA i pojava bilo kojeg bolničkog neželjenog događaja bili su povezani s tridesetodnevnom smrtnošću. Rezultati su prikazani u Tablici 14.

Tablica 14. Univarijabilna logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s 30-dnevnim mortalitetom.

Varijabla	Ref.	OR (95 % CI)	P*
Dobna kategorija	Porast za jednu kategoriju	2,12 (1,59–2,85)	<0,001
Spol	Ženski	2,56 (1,62–4,07)	<0,001
ASA PS klasifikacija ^a	Porast za jedan razred	3,46 (2,21–5,41)	<0,001
CCI ^b	Porast za jedan razred	1,37 (1,23–1,52)	<0,001
ECI ^c	Porast za jedan razred	1,09 (1,05–1,12)	<0,001
Hemoglobin pri prijemu	Porast za jedan g/L	0,98 (0,97–0,99)	0,002
Vrijeme do operacije	Porast za jedan dan	1,12 (1,05–1,21)	0,002
Prijeoperacijska transfuzija	NE	2,23 (1,18–4,21)	0,013
Opća anestezija	Spinalna	2,05 (1,20–3,52)	0,009
Bilo koji bolnički neželjeni događaj	NE	6,22 (3,88–9,95)	<0,001

Podaci su prikazani kao omjer šansi i interval pouzdanosti.

* logistička regresija s referentnim kategorijama

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa

^b Charlsonov indeks komorbiditeta, dobno prilagođeni

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta

Modeli temeljeni samo na početnim kliničkim podacima korišteni su za procjenu početne kratkoročne stratifikacije rizika. U početnom ASA PS modelu, starija dobna kategorija, muški spol i ASA PS klasifikacija bili su povezani s tridesetodnevnom smrtnošću, dok Hb pri prijemu nije bio statistički značajan. U početnom Charlsonovu

modelu, muški spol, dobno prilagođeni CCI i Hb pri prijemu bili su povezani sa smrtnošću. U početnom Elixhauserovu modelu, starija dobna kategorija, muški spol i ECI bili su povezani sa smrtnošću. Rezultati početnih modela prikazani su u Tablici 15.

Sva tri početna modela komorbiditeta, bez bolničkih neželjenih događaja, pokazala su prihvatljivu diskriminacijsku sposobnost za tridesetodnevnu smrtnost. Početni ASA PS model imao je AUC 0,76, početni Charlsonov model AUC 0,73, a početni Elixhauserov model AUC 0,77. Kalibracija je bila prihvatljiva prema Hosmer-Lemeshowu testu, a Brierovi rezultati bili su slični među početnim modelima.

Tablica 15. Multivarijatni logistički regresijski modeli početnih kliničkih obilježja za čimbenike povezane s 30-dnevnim mortalitetom.

ASA PS početni model	OR (95 % CI)	P-vrijednost
Starija dobna kategorija	1,94 (1,43–2,63)	<0,001
Muški spol	3,58 (2,16–5,94)	<0,001
ASA PS klasifikacija ^a	2,37 (1,46–3,84)	<0,001
Hemoglobin pri prijemu	0,99 (0,98–1,00)	0,063
Charlsonov početni model		
Muški spol	3,14 (1,93–5,13)	<0,001
CCI ^b	1,34 (1,20–1,50)	<0,001
Hemoglobin pri prijemu	0,98 (0,97–1,00)	0,008
Elixhauserov početni model		
Starija dobna kategorija	2,22 (1,64–3,01)	<0,001
Muški spol	3,59 (2,18–5,91)	<0,001
ECI ^c	1,07 (1,04–1,11)	<0,001

Zasebni modeli konstruirani su radi izbjegavanja kolinearnosti i konceptualnog preklapanja. Podaci su izraženi kao omjer šansi i interval pouzdanosti.

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa

^b Charlsonov indeks komorbiditeta, dobno prilagođen

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta.

U eksploratornom ASA PS modelu, starija dobna kategorija, muški spol, ASA PS klasifikacija i bilo koji bolnički neželjeni događaj bili su povezani sa smrtnošću. U

eksploratornom Charlsonovu modelu, muški spol, dobno prilagođeni CCI i bilo koji bolnički neželjeni događaj bili su povezani sa smrtnošću. U eksploratornom Elixhauserovu modelu, starija dobna kategorija, muški spol, ECI i bilo koji bolnički neželjeni događaj bili su povezani sa smrtnošću. Nakon prilagodbe, TTS i prijeoperacijska ECT nisu bili povezani sa smrtnošću. U Charlsonovu i Elixhauserovu eksploratornom modelu OA bila je povezana sa smrtnošću, ali ne i u ASA PS eksploratornom modelu. Budući da su bolnički neželjeni događaji nastali tijekom hospitalizacije, omjeri izgleda za ovu varijablu ne bi se trebali tumačiti kao početne procjene rizika ili uzročni učinci. Rezultati eksploratornih modela bolničkog tijeka prikazani su u Tablici 16.

Eksploratorni modeli bolničkog tijeka, koji su dodatno uključivali bolničke neželjene događaje, pokazali su višu diskriminacijsku sposobnost, s AUC vrijednostima od 0,80 do 0,82. Međutim, budući da ti modeli uključuju događaje dokumentirane tijekom hospitalizacije, ne bi ih trebalo tumačiti kao početne predikcijske modele. Umjesto toga, oni opisuju kombiniranu povezanost početne ranjivosti i bolničkih neželjenih događaja s tridesetodnevnom smrtnošću. Pokazatelji učinkovitosti za početne i eksploratorne modele bolničkog tijeka prikazani su u Tablici 17. Grafički prikazi prediktivne učinkovitosti eksploratornih modela bolničkog tijeka prikazani su na Slici 2.

Tablica 16. Eksploratorni multivarijatni logistički regresijski modeli varijabli bolničkog tijeka za čimbenike povezane s 30-dnevnim mortalitetom.

ASA PS model	OR (95 % CI)	P*
Starija dobna kategorija	2,01 (1,46–2,76)	<0,001
Muški spol	3,43 (2,00–5,88)	<0,001
ASA PS klasifikacija ^a	2,11 (1,27–3,52)	0,004
Bilo koji bolnički neželjeni događaj	4,86 (2,90–8,15)	<0,001
Hemoglobin pri prijemu	0,99 (0,98–1,01)	0,270
Vrijeme do operacije	1,03 (0,95–1,12)	0,418
Prijeoperacijska ECT ^b	0,68 (0,27–1,69)	0,403
Opća anestezija	1,66 (0,90–3,05)	0,106
Charlsonov model		
Muški spol	2,95 (1,75–4,97)	<0,001
Dobno prilagođeni CCI ^c	1,33 (1,18–1,50)	<0,001
Bilo koji bolnički neželjeni događaj	4,93 (2,96–8,22)	<0,001
Hemoglobin pri prijemu	0,99 (0,98–1,01)	0,206
Vrijeme do operacije	1,04 (0,96–1,12)	0,387
Prijeoperacijska ECT	0,77 (0,31–1,93)	0,580
Opća anestezija	1,84 (1,02–3,33)	0,043
Elixhauserov model		
Starija dobna kategorija	2,14 (1,56–2,94)	<0,001
Muški spol	3,56 (2,09–6,05)	<0,001
ECI ^d	1,07 (1,03–1,11)	<0,001
Bilo koji bolnički neželjeni događaj	4,89 (2,92–8,17)	<0,001
Vrijeme do operacije	1,04 (0,95–1,13)	0,415
Prijeoperacijska ECT	1,03 (0,48–2,19)	0,944
Opća anestezija	1,90 (1,05–3,46)	0,035

Zasebni modeli konstruirani su radi izbjegavanja kolinearnosti i konceptualnog preklapanja. Ovi modeli uključuju bolničke neželjene događaje i stoga ih treba tumačiti kao eksploratorne modele bolničkog tijeka, a ne kao početne predikcijske modele. Varijabla bolničkog neželjenog događaja predstavlja vremenski ovisni događaj bolničkog tijeka povezan sa smrtnošću, a ne početni prediktor ili dokaz uzročnosti.

Sve vrijednosti su izražene kao omjer šansi i 95 % interval pouzdanosti

* logistička regresija

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa

^b transfuzija koncentrata eritrocita

^c Charlsonov indeks komorbiditeta

^d Elixhauserov indeks komorbiditeta

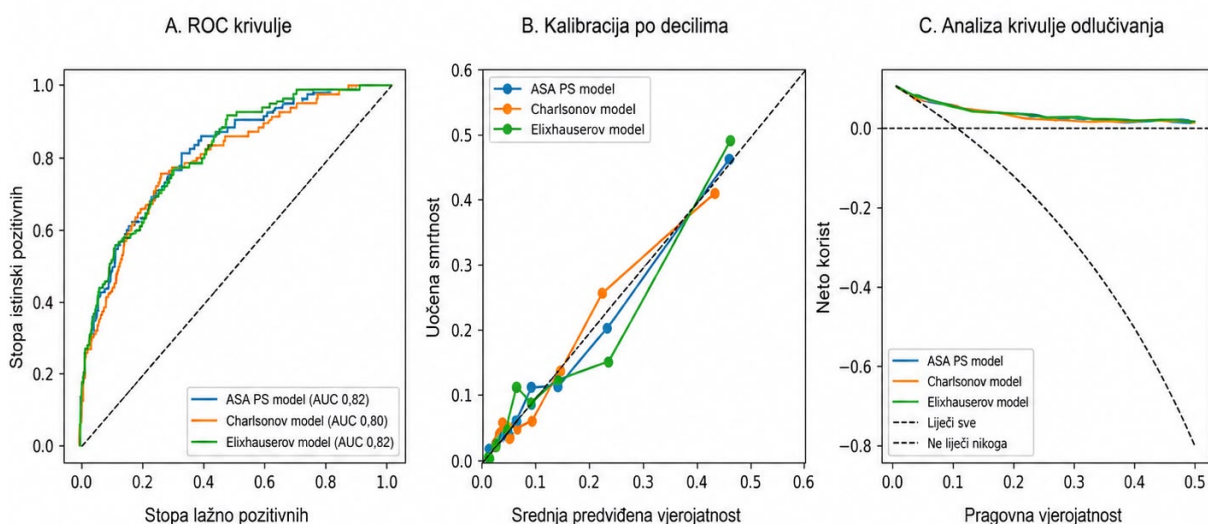
Tablica 17. Učinkovitost početnih i eksploratornih regresijskih modela u predviđanju 30-dnevnog mortaliteta.

Model	AUC ^b (bootstrap 95 % CI)	Hosmer-Lemeshow <i>P</i>	Brierov rezultat
Početni ASA PS ^a	0,76 (0,71–0,81)	0,453	0,085
Početni Charlsonov	0,73 (0,67–0,78)	0,693	0,089
Početni Elixhauserov	0,77 (0,71–0,82)	0,144	0,087
Eksploratorni ASA PS	0,82 (0,77–0,87)	0,894	0,077
Eksploratorni Charlsonov	0,80 (0,75–0,85)	0,687	0,081
Eksploratorni Elixhauserov	0,82 (0,77–0,86)	0,401	0,077

Početni modeli isključivali su bolničke neželjene događaje. Eksploratorni modeli bolničkog tijeka uključivali su i dokumentirane bolničke neželjene događaje.

^a fizikalni status Američkog društva anesteziologa

^b površina ispod krivulje



Slika 2. Prediktivna učinkovitost eksploratornih multivarijabilnih modela bolničkog tijeka za tridesetodnevnu smrtnost: (A) ROC krivulje; (B) kalibracijski grafikoni; (C) analiza krivulje odlučivanja. Tri modela konstruirana su primjenom ASA PS klasifikacije, CCI i ECI, a dodatno su uključivala dokumentirane bolničke neželjene događaje. Kratice: ROC, radne značajke primatelja; ASA PS, Fizikalni status Američkog društva anesteziologa; CCI, Charlsonov indeks komorbiditeta; ECI, Elixhauserov indeks komorbiditeta

U dodatnoj eksploratornoj analizi ispitani su čimbenici povezani s razvojem sistemskih komplikacija tijekom hospitalizacije. Kao ishod definirana je pojava bilo koje dokumentirane komplikacije, odnosno neželjenog događaja tijekom indeksne hospitalizacije. U univarijabilnoj analizi koja je provedena muški spol nije bio značajan, kao ni prethodna antitrombotska/antikoagulantna terapija. Razvoj komplikacija bio je povezan sa starijom dobi, višim ASA PS razredom, većim komorbiditetnim opterećenjem izraženim preko CCI-ja i ECI-ja, nižom vrijednošću Hb pri prijemu, duljim TTS-om, potrebom za prijeoperacijskom transfuzijom i uvjetima OA (Tablica 18).

Tablica 18. Univarijabilna logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s razvojem komplikacija.

Varijabla	Ref.	OR (95 % CI)	P*
Dobna kategorija	Porast za jednu kategoriju	1,39 (1,17–1,65)	<0,001
Spol	Ženski	1,22 (0,85–1,77)	0,285
ASA PS klasifikacija ^a	Porast za jedan razred	1,79 (1,33–2,40)	<0,001
CCI ^b	Porast za jedan razred	1,19 (1,10–1,29)	<0,001
ECI ^c	Porast za jedan razred	1,04 (1,01–1,07)	0,004
Hemoglobin pri prijemu	Porast za jedan g/L	0,98 (0,97–0,99)	<0,001
Vrijeme do operacije	Porast za jedan dan	1,19 (1,12–1,27)	<0,001
Prijeoperacijska ECT ^d	NE	3,61 (2,19–5,96)	<0,001
Opća anestezija	Spinalna	1,82 (1,19–2,78)	0,006
Antitrombotska/ antikoagulantna terapija	NE	1,24 (0,88–1,75)	0,211

Podaci su prikazani kao omjer šansi i interval pouzdanosti. Dob je kodirana tako da viša vrijednost označava stariju dobnu kategoriju.

* logistička regresija s referentnim kategorijama (Ref.)

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa

^b Charlsonov indeks komorbiditeta, prilagođen dobi

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta

^d transfuzija koncentrata eritrocita

Tablica 19. Multivarijabilni logistički regresijski modeli kliničkih obilježja za čimbenike povezane s razvojem komplikacija.

ASA PS model	OR (95 % CI)	<i>P</i>
Starija dobna kategorija	1,30 (1,07–1,57)	0,007
Muški spol	1,50 (1,00–2,26)	0,050
ASA PS klasifikacija ^a	1,17 (0,83–1,64)	0,379
Hemoglobin pri prijemu	0,99 (0,98–1,00)	0,030
Vrijeme do operacije	1,16 (1,09–1,24)	<0,001
Prijeoperacijska ECT ^d	1,57 (0,81–3,06)	0,180
Opća anestezija	1,75 (1,11–2,75)	0,015
Antitrombocitna/ antikoagulantna terapija	0,90 (0,62–1,31)	0,580
Charlsonov model		
Muški spol	1,37 (0,92–2,04)	0,120
Dobno prilagođeni CCI ^b	1,14 (1,04–1,25)	0,007
Hemoglobin pri prijemu	0,99 (0,97–1,00)	0,027
Vrijeme do operacije	1,16 (1,08–1,23)	<0,001
Prijeoperacijska ECT	1,65 (0,85–3,22)	0,139
Opća anestezija	1,78 (1,14–2,78)	0,011
Antitrombocitna/ antikoagulantna terapija	0,88 (0,60–1,29)	0,513
Elixhauserov model		
Starija dobna kategorija	1,35 (1,13–1,62)	0,001
Muški spol	1,42 (0,95–2,12)	0,085
ECI ^c	1,02 (0,99–1,15)	0,171
Vrijeme do operacije	1,16 (1,09–1,24)	<0,001
Prijeoperacijska ECT	2,53 (1,49–4,30)	0,001
Opća anestezija	1,76 (1,13–2,75)	0,013
Antitrombocitna/ antikoagulantna terapija	0,83 (0,56–1,23)	0,349

Zasebni modeli konstruirani su radi izbjegavanja kolinearnosti i konceptualnog preklapanja. Podaci su prikazani kao omjer šansi i interval pouzdanosti.

^a klasifikacija fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa;

^b Charlsonov indeks komorbiditeta

^c Elixhauserov indeks komorbiditeta

^d transfuzija koncentrata eritrocita

Provedena su tri odvojena eksploratorna multivarijabilna logistička regresijska modela za ispitivanje čimbenika povezanih s razvojem komplikacija tijekom hospitalizacije (Tablica 19). Modeli su zasebno uključivali ASA PS klasifikaciju, dobno prilagođeni Charlsonov indeks i Elixhauserov indeks kako bi se izbjegla kolinearnost između kompozitnih pokazatelja komorbiditeta. Dulje TTS i uvjeti OA bili su dosljedno povezani s većom vjerojatnošću razvoja komplikacija. Starija dobna kategorija je bila značajna u ASA PS i Elixhauserovu modelu, viša vrijednost CCI bila je povezana sa komplikacijama u Charlsonovu modelu. Niži Hb pri prijemu bio je značajno povezan s razvojem komplikacija u ASA PS i Charlsonovu modelu. Prijeoperacijska ECT bila je statistički značajna samo u Elixhauserovu modelu. Prethodna antitrombocitna ili antikoagulantna terapija nije pokazala neovisnu povezanost s komplikacijama. Navedeni nalazi ne dokazuju uzročni učinak vremena do operacije ili vrste anestezije jer njihov odabir može odražavati početno stanje bolesnika i kliničku indikaciju.

Diskriminacijska sposobnost modela bila je umjerena i međusobno slična, s AUC vrijednostima od 0,69 za ASA PS i Charlsonov model te 0,68 za Elixhauserov model. To upućuje na to da razvoj komplikacija tijekom hospitalizacije odražava kombinaciju početne ranjivosti bolesnika, komorbiditetnih opterećenja, perioperacijskog tijeka i složenosti liječenja. Zbog retrospektivnog dizajna istraživanja i nedostatka podataka o točnom vremenu nastanka pojedinih komplikacija, rezultati se moraju tumačiti kao povezanost, a ne kao dokaz uzročno-posljedičnog odnosa.

5. RASPRAVA

Ovim su doktorskim radom u dvije povezane retrospektivne kohortne analize ispitani perioperacijska anemija i transfuzijsko liječenje, početno komorbiditetno opterećenje, bolnički neželjeni događaji te kratkoročna smrtnost kirurški liječenih bolesnika s PFF-om. Prvi dio istraživanja bio je usmjeren na dinamiku hemoglobina i hematokrita te smrtnost jedan i šest mjeseci nakon otpusta, dok je drugi dio procijenio povezanost početnih obilježja i bolničkog tijeka s tridesetodnevnom smrtnošću od dana operacije. Rezultati pružaju uvid u stvarnu kliničku praksu velikoga regionalnog centra, ali se zbog retrospektivnog i opservacijskog dizajna moraju tumačiti kao povezanosti, a ne kao dokazi uzročno-posljedičnih odnosa.

Što se tiče smrtnih ishoda, unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice umrlo je ukupno 100 pacijenata, što je rezultiralo stopom smrtnosti od 10,79 % u jednomjesečnom razdoblju nakon otpusta. Unutar 6 mjeseci od otpusta iz bolnice umrlo je 207 pacijenata, što je dovelo do stope smrtnosti od 23 % u šest mjeseci nakon otpusta. Prema literaturi, stope smrtnosti za pacijente koji su podvrgnuti operaciji zbog PFF-a variraju: 8 % u Ujedinjenom Kraljevstvu, 11,2 % nakon 3 mjeseca praćenja i 14,1 % nakon 6 mjeseci, a kada se prate nakon duljeg razdoblja, do 35 % (119,145,146). To implicira da smrtni ishodi nisu nužno povezani sa samom operacijom (117,147). S druge strane, visoke stope smrtnosti su očekivane, budući da su kirurški bolesnici s prijelomom kuka često stariji, imaju više komorbiditeta i uzimaju brojne lijekove

U prvom dijelu istraživanja ispitanici s $Hb \leq 117$ g/L pri prijemu u bolnicu imali su 2,1 puta veće izgleda za smrtni ishod jedan mjesec od otpusta iz bolnice u usporedbi sa skupinom pacijenata koji su pri prijemu imali $Hb > 117$ g/L. Taj je prag dobiven eksploratornom ROC analizom, čija je diskriminacijska sposobnost bila slaba (AUC 0,607; osjetljivost 60 %; specifičnost 58 %), pa vrijednost od 117 g/L ne treba tumačiti kao klinički transfuzijski prag, ni kao samostalan dijagnostički kriterij. Nalaz prije svega podupire povezanost nižega početnog hemoglobina s nepovoljnim ishodom. U literaturi su opisane različite granične vrijednosti i kontinuirana povezanost nižega hemoglobina sa smrtnošću nakon prijeloma kuka (147,148). Prema mnogim radovima, niska koncentracija Hb u laboratorijskim nalazima prije operacije značajan je prediktor smrtnosti nakon otpusta iz bolnice (146,149). Koncentracija Hb pri prijemu u bolnicu

između 80 g/L i 100 g/L snažan je prediktor smrtnosti (148,150). Dodatno, postoji povezanost između početnog Hb i smrtnosti čak do 3 godine nakon operacije, s Hb < 98 g/L kao infleksijskom točkom. Do sličnih rezultata došli su istraživači iz Danske koji su objavili kako je vrijednost Hb pri prijemu od 120 g/L neovisni čimbenik rane i jednogodišnje smrtnosti kod starijih, fragilnih pacijenata s prijelomom kuka, zajedno s potrebom za transfuzijom, dobi starijom od 80 godina i muškim spolom (151).

U našoj skupini pacijenata, Hb i Htc bili su viši u muškaraca nego u žena u tri vremenske točke i te su razlike bile statistički značajne. Ti rezultati su u skladu s činjenicom da muškarci i žene imaju različite srednje vrijednosti Hb i Htc te da su srednje razine u žena približno 12 % niže nego u muškaraca (152). No, zapravo su stariji muškarci češće anemični od starijih žena (28).

Anemija je česta u prijeoperacijskom razdoblju. Procjenjuje se da oko jedna trećina pacijenata planiranih za veći kirurški zahvat ima neku vrstu anemije, pri čemu je kod trećine tih pacijenata anemija posljedica nutritivnih nedostataka, uključujući deficit željeza (29,120). U našem istraživanju prag za anemiju postavljen je na 120 g/L za oba spola te je, prema tom kriteriju, ukupno 47 % bolesnika pri prijemu u bolnicu imalo anemiju. Da smo koristili redefinirane kriterije, koji kao prag za definiciju anemije predlažu vrijednost Hb od 130 g/L i manje za oba spola, postotak anemičnih bolesnika u našoj populaciji bi bio znatno veći (120). Ovako visoka prevalencija anemije je u skladu s dostupnim radovima. U dostupnoj literaturi učestalost anemije u populaciji s prijelomom kuka varira od 12,3 % do 40,4 %, ovisno o koncentraciji Hb koja je postavljena kao prag za dijagnozu (151). Među institucionaliziranim i dugotrajno ležećim pacijentima ona doseže 48 % (29). U jednom istraživanju je prevalencija anemije prije operacije iznosila čak 60 % (153). Drugi rad je izvijestio o prijeoperacijskoj prevalenciji anemije od $44 \pm 9\%$, koja je u poslijeoperacijskom razdoblju iznosila kritičnih $87 \pm 10\%$ g/L (154).

Iz javnozdravstvene perspektive, svaka prevalencija anemije viša od 40 % označava ozbiljan problem, posebice kada govorimo o prijeoperacijskoj anemiji (30). Unatoč tome, prijeoperacijska se anemija kod starijih pacijenata s prijelomima kuka u svakodnevnoj kliničkoj praksi još uvijek prečesto i pogrešno smatra obilježjem starije

dobi. Kada se na takvu bazičnu ranjivost organizma nadovežu akutna trauma i ozbiljan kirurški zahvat, anemija postaje još očitija i klinički manifestnija (151), zbog čega se ovako visoke vrijednosti uočene u našem istraživanju ne mogu i ne smiju zanemariti.

Liječenje uzroka anemije je poželjnije od transfuzije krvi koju treba rezervirati samo za liječenje simptomatske anemije ili za nadoknadu traumatskog ili kirurškog gubitka krvi. Prema PBM-u, postoje tri stupa skrbi: optimizacija mase crvenih krvnih stanica i eritropoeze prije operacije, minimiziranje intraoperacijskog gubitka krvi i liječenje poslijeoperacijske anemije (155). Međutim, kod operacija PFF nema previše vremena za optimizaciju pacijenata. Odgađanje operacija moglo bi povećati vrijeme između prijema u bolnicu i operacije (ili vrijeme između samog prijeloma i operacije), što je važan čimbenik ako se pokušava smanjiti HLOS i smrtnost (75).

Zabilježeni transfuzijski pragovi u naših pacijenata (prijeoperacijski 85 g/L za muškarce i 83 g/L za žene; intraoperacijski 111 g/L i 96 g/L; poslijeoperacijski 85 g/L i 83 g/L) ukazuju na to da smo u svakodnevnoj praksi bili bliže restriktivnom pristupu. To je u skladu s globalnim porastom popularnosti PBM protokola. Restriktivna transfuzijska strategija pokazala se sigurnom za kirurške pacijente, kao i za one koji zahtijevaju liječenje u jedinicama s višom razinom skrbi. Međutim, naši su pragovi intraoperacijski bili viši, a to nas je približilo LTS-u. Objavljeni radovi dokazuju da ta transfuzijska strategija ne povećava rizik od infekcije kod pacijenata koji su primili transfuziju i, štoviše, poboljšava njihovo preživljavanje (156-158). Kako unutar operacijskog bloka nisu postojali uređaji za *point of care*, intraoperacijska odluka o tome kada dati transfuziju u pravilu se donosila uvidom u kliničko stanje bolesnika, nakon uzimanja u obzir količine krvi u aspiratoru te razgovora s kirurzima.

Unatoč visokom postotku anemije pri prijemu u bolnicu, većina transfuzija dogodila se u razdoblju poslije operacije. Slično je opisano u literaturi (159-161). Što se tiče transfuzija i smrtnosti, nismo pronašli povezanost između intraoperacijske, niti poslijeoperacijske transfuzije i smrtnosti mjesec dana nakon otpusta iz bolnice. Samo su ispitanici koji su primili prijeoperacijsku transfuziju imali veće šanse za smrtni ishod. Neki autori nisu uopće pronašli povezanost između transfuzija i ukupnog preživljenja starijih pacijenata podvrgnutih operaciji prijeloma kuka, dok drugi jesu, posebno kod

intraoperacijske transfuzije (151,161-163). Postoje dvije strane medalje kada su u pitanju transfuzije i njihova mogućnost utjecaja na ishod bolesnika. Transfuzije su povezane s razvojem AKI, povećanom smrtnošću i povećanim rizikom od nastanka infekcija (156,161). Najčešći razlog smrti povezane s transfuzijom krvnih pripravaka je preopterećenje krvotoka povezano s transfuzijom (24). S druge strane, transfuzije poboljšavaju rezultate kada su u pitanju hospitalizacije i smrtnost, a adekvatno upravljanje krvlju pacijenata poboljšava ishode kirurških pacijenata s PFF-om (164).

Naši rezultati pokazali su kako nije bilo statistički značajne razlike u broju doza između muškaraca i žena ni u jednoj od tri vremenske točke. Volumen transfuzije nije se razlikovao prije, ni tijekom operacije, dok je nakon operacije zabilježena statistički značajna razlika ($P = 0,039$), čija klinička važnost vjerojatno nije velika s obzirom na slične medijane. Budući da su odluke o transfuziji bile kliničke i nerandomizirane, iz opaženih spolnih razlika nije moguće zaključiti da je transfuzijska praksa uzrokovala razliku u preživljenju.

Vrijednosti Hb-a i Htc-a pokazale su dobar odgovor na transfuziju u prijeoperacijskom i poslijeoperacijskom razdoblju kod oba spola. Uočena je pozitivna korelacija s brojem primijenjenih doza i ukupnim volumenom. Međutim, učinak transfuzije tijekom same operacije bio je drugačiji. Zabilježena je značajna razlika među spolovima: vrijednosti su se kod muškaraca smanjile, dok je kod žena došlo do porasta. Dodatno, u intraoperacijskom razdoblju nije utvrđena značajna povezanost između promjena Hb-u i Htc-u i parametara transfuzije (broja doza i volumena). Kako bi se razjasnio ovaj fenomen, nužna su daljnja istraživanja koja bi evaluirala utjecaj čimbenika poput intraoperacijske primjene kristaloida, primijenjenih anestezioloških i kirurških tehnika te varijabilnosti među operaterima.

Ako se usredotočimo na početne karakteristike, kada je riječ o spolu, u našem istraživanju su prevladavale žene. One su činile 74 % naših pacijenata. Isti udio može se pronaći u literaturi, ali taj postotak zna biti i veći (15,160,161,165,166). Većina pacijenata, njih 59 % operiranih u našoj ustanovi, bila je starija od 82 godine. Slična izvješća nalaze se i u dostupnoj literaturi (15,166). U našoj studiji, izgledi za smrt unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice povećali su se 2,1 puta sa svakom starijom

dobnom skupinom. U našoj populaciji pacijenata, muški spol bio je češći u mlađim dobnim skupinama, a ženski spol u starijim dobnim skupinama. To je u skladu sa socijalnim izvješćem Ujedinjenih naroda iz 2023. godine koje navodi da žene žive u prosjeku 5,4 godine dulje od muškaraca, čineći 56 % populacije starije od 65 i 62 % populacije starije od 80 godina. Iako postoje predviđanja da će se do 2050. godine stope preživljavanja muškaraca približiti onima kod žena, žene će vjerojatno i dalje biti brojčano zastupljenije od muškaraca starijih od 65 i 80 godina, iako će omjer između muškaraca i žena biti ravnomjerniji (3). U tom svjetlu, u našoj studiji izgledi za smrtni ishod unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice bili su 2,3 puta veći kod muškaraca nego kod žena.

Većina pacijenata s PFF-om operiranih u našoj ustanovi bila je teško bolesna, baš kako je opisano u literaturi (143,167) . Ti se pacijenti suočavaju sa značajnim rizikom od smrti zbog komorbiditeta kojima su opterećeni, starije dobi, krhkosti i polifarmacije. Budući da se komorbiditeti dovode u vezu sa smrtnošću, smjernice za perioperacijsku skrb pacijenata s PFF-om preporučuju korištenje bodovnih sustava za stratifikaciju rizika (16,114,143,168,169). Različiti testovi za procjenu rizika dostupni su u literaturi, ali do danas ne postoji konsenzus oko optimalnog bodovnog sustava za ortopedске pacijente. U našoj ustanovi, rutinski se koristi ASA PS klasifikacija za procjenu komorbiditeta i evaluaciju bolesnika prije operacije. Prema Američkom društvu anesteziologa, ASA PS klasifikacija sama po sebi nije idealna za procjenu perioperacijskih rizika, ali može biti korisna u kombinaciji s drugim čimbenicima. Neki autori se slažu s ovom tvrdnjom, te navode kako su CCI i ECI bolji od ASA PS klasifikacije u predviđanju jednogodišnje smrtnosti nakon PFF (143). Što je veća vrijednost CCI, to je veća vjerojatnost povećane smrtnosti ili veće potrošnje resursa (140). ECI se čak smatra učinkovitijim od CCI u predviđanju ishoda (141,142,170). Drugi navode da je ASA PS klasifikacija pouzdana u predviđanju poslijeoperacijskih ishoda (138). Iz tog razloga, za svakog pojedinog pacijenta koji je ušao u konačnu analizu odredili smo ASA PS razred, kao i vrijednost CCI-ja i ECI-ja. U našem istraživanju, izgledi za smrt unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice povećavali su se sa svakom sljedećom kategorijom ASA PS rezultata, CCI i ECI.

Antitrombocitni i antikoagulantni lijekovi se često koriste kod pacijenata s PFF-om. Poznato je da korištenje ovih lijekova produljuje TTS i stoga su potencijalno povezani s lošijim ishodima (78,171-173). U pojedinim kohortama je gotovo polovica bolesnika uzimala neki oblik antikoagulantne ili antitrombocitne terapije (174). U Ujedinjenom Kraljevstvu 30–40 % ljudi s PFF-om uzima neki oblik takve terapije, a 2 % njih uzima DOAC-e kao dio kronične terapije (16). U našoj kohorti 32,5 % bolesnika je koristilo neki od antikoagulantnih/antitrombocitnih lijekova, a 11,8 % ih je bilo na nekom obliku DOAC-a u trenutku primitka u bolnicu. Ovaj podatak opisuje opterećenje terapijom u populaciji, a dodatne analize koje smo proveli pokazuju kako su bolesnici s prethodnom antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom imali dulji TTS od bolesnika bez takve terapije u anamnezi (medijan 4 prema 2 dana; $P < 0,001$). U univarijabilnoj analizi prethodna terapija bila je povezana s većim izgledima za TTS od najmanje 2 dana (OR 2,6; 95 %-tni CI 1,8–3,6). Ovaj nalaz potvrđuje povezanost, ali zbog retrospektivnog dizajna ne dokazuje da je sama terapija uzrokovala odgodu. Dulji TTS može biti posljedica potrebe za prekidom uzimanja lijeka, antagoniranjem i ponovnom kontrolom koagulacije, ali i potrebe za medicinskom optimizacijom bolesnika ili samo posljedica organizacijskih čimbenika.

Medijan TTS-a u našoj ustanovi bio je 3 dana i za muškarce i za žene. Standardi skrbi uglavnom preporučuju rano operacijsko zbrinjavanje, unutar 36–48 sati, kada je bolesnik optimiziran za zahvat (75). U literaturi ipak postoji rasprava o utjecaju vremena do operacije na ishode (150). Neke studije osporavaju nepisano pravilo da se operacija PFF-a mora izvesti unutar 2 dana od prijema u bolnicu jer ne pronalaze vezu između odgađanja operacije i neželjenih ishoda (70,175,176). Prema njihovim rezultatima odgađanje operacije do 4 dana nije povezano s većim pobolom, niti s povećanom smrtnošću, a prijeoperacijska optimizacija bolesnika je daleko važnija od vezivanja za vrijeme operacije. Ipak, većina studija se slaže s tim da kirurška fiksacija 48 sati nakon prijeloma kuka rezultira povećanim HLOS-om i mortalitetom nakon godine dana (75). Objavljeni su i radovi koji raspravljaju o učinku ubrzanih operacija na mortalitet. Njihov medijan vremena od dijagnoze do operacije bio je 6 sati, ali nisu pronašli značajno niži rizik od mortaliteta (u usporedbi sa standardnom skrbi koja je, u njihovom istraživanju, bila 24 sata od dijagnoze) (72). U prvom dijelu našeg

istraživanja, TTS je imao značajan utjecaj na smrtnost pacijenata. Univarijabilna logistička regresijska analiza pokazala je da su ispitanici operirani nakon dva ili više dana ($TTS \geq 2$ dana) imali 2,3 puta veće šanse za smrtni ishod unutar 1 mjeseca od otpusta u usporedbi s onima koji su operirani unutar prva dva dana (OR 2; 95 %tni CI 1,2–3,3; $P = 0,013$). Budući da je TTS zabilježen u danima, ovaj prag nije moguće izravno poistovjetiti s preciznim intervalom od 48 sati. Dodatno, potreban je oprez kod zaključivanja jer ta povezanost nije ostala statistički značajna nakon prilagodbe za druge kliničke čimbenike. Dulji TTS može djelomično odražavati veću početnu složenost i opterećenost bolesnika komorbiditetima: Prema tome, povezanost duljeg TTS-a s nepovoljnim ishodima u opservacijskim istraživanjima mora se tumačiti uz mogućnost konfuzije prema indikaciji.

U dostupnoj literaturi, žene češće doživljavaju intertrohanterne prijelome (10,166). Ova varijacija objašnjava se razlikama u gustoći kostiju i prirodi padova između muškaraca i žena (15). Međutim, u našoj populaciji pacijenata nismo pronašli statistički značajnu razliku ni između vrste prijeloma, niti između vrste operacije i spola. Štoviše, nismo pronašli ni statistički značajnu razliku između preminulih i preživjelih unutar mjesec dana nakon otpusta iz bolnice kada je u pitanju vrsta prijeloma.

Ukupno 85 % pacijenata operirano je pod spinalnom anestezijom. Ponosni smo na taj postotak jer je dokazano da centralna neuraksijalna blokada značajno smanjuje perioperacijski gubitak krvi. Spinalna anestezija smatra se strategijom štednje krvi (155,177). Međutim, rasprava o optimalnoj vrsti anestezije za operacije prijeloma kuka je i dalje vrlo aktualna (84,86). Imajući to na umu, pronašli smo statistički značajnu razliku između preminulih i preživjelih unutar mjesec dana od otpusta iz bolnice kada je u pitanju vrsta anestezije. Izgledi za smrtni ishod bili su veći kod pacijenata operiranih pod općom anestezijom, u 1. dijelu istraživanja. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnilo je li perioperativni gubitak krvi razlog tih rezultata.

Prvi dio istraživanja nije bez ograničenja. Prvo, opservacijskog je podrijetla. Drugo, operacije PFF-a su u pravilu hitne, mnogo različitih anesteziologa i kirurga uključeno je u liječenje tih bolesnika, a naša ustanova do danas nema standardizirani

protokol za perioperacijsko liječenje kirurških pacijenata s PFF-om. Dodatno ograničenje je nedostatak određenih podataka. Tako npr. zbog nedostatka podataka o tjelesnoj masi i visini bolesnika nismo mogli retrospektivno izračunati indekse tjelesne mase, niti ukupni gubitak krvi. Drugi laboratorijski parametri nedostaju jer smo ih morali izostaviti. Iako smo svjesni toga da upala i bolesti bubrega utječu na vrijednosti Hb i Hct u populaciji starijih osoba, nismo mogli uzeti u obzir još i CRP, ureu, kreatinin, eGFR koji su nam inače dostupni (178-181). Nismo mogli provesti tako opsežnu studiju. Nedostaju i MKB-10 šifre dijagnoza koje smo uključivali u komorbiditetne indekse.

Potrebno je uočiti razlike u definiciji smrtnosti između dva dijela istraživanja. U prvom dijelu jednomjesečna i šestomjesečna smrtnost odnosile su se na razdoblje nakon otpusta iz bolnice, dok je unutarbolnička smrtnost prikazana zasebno. Nasuprot tome, u drugom dijelu istraživanja 30-dnevno razdoblje praćenja započelo je datumom operacije, a obuhvatilo je i bolničke smrti i smrti nakon otpusta. Dakle, smrtnost je analizirana u različitim vremenskim okvirima i od različitih početnih vremenskih točaka, u skladu sa specifičnim ciljevima pojedine analize.

U 2. dijelu istraživanja, u konačnoj analizi sudjelovalo je 785 kirurški liječenih bolesnika s prijelomom kuka, a tridesetodnevna smrtnost iznosila je 11,0 %. Opažena tridesetodnevna smrtnost u skladu je sa suvremenom literaturom o prijelomima kuka, koja općenito izvješćuje o znatnoj kratkoročnoj smrtnosti nakon operacije (7,9-11,182,183). Smrtnost nakon prijeloma kuka rijetko se može pripisati jednom čimbeniku. Ona odražava interakciju tereta komorbiditeta, krhkosti, niskog hemoglobina pri prijemu, perioperacijskog stresa i poslijeoperacijskog kliničkog pogoršanja (10,11,182-187). U našoj kohorti, starija dob i veći teret komorbiditeta bili su dosljedno povezani sa smrtnošću, što podupire važnost početne fiziološke rezerve u ranim poslijeoperacijskim ishodima.

Krhki bolesnici imaju smanjenu sposobnost kompenzacije akutnih bolesti, operacije, nepokretnosti, infekcije i drugih poslijeoperacijskih stresora (184,185,187). Iako u ovom istraživanju nismo koristili bodovne sustave za standardizirano mjerenje krhkosti ispitanika, vjerujemo da sindromom krhkosti možemo djelomično objasniti

zašto su bolesnici s bolničkim neželjenim događajima imali znatno višu smrtnost. U tom kontekstu, neželjene događaje ne treba koristiti kao prikaz neovisnih uzroka smrtnosti; oni mogu identificirati bolesnike koji su već bili na visokorizičnom putu zbog temeljne ranjivosti, smanjene funkcionalne rezerve i akutnog poslijeoperacijskog pogoršanja. Takvo je tumačenje u skladu s prethodnim istraživanjima koja povezuju medicinske neželjene događaje nakon prijeloma kuka s lošijim ishodima (16,109,115,188,189). Stoga dokumentirane neželjene događaje treba promatrati prvenstveno kao kliničke znakove upozorenja koji mogu poduprijeti pažljivije praćenje, pravodobnu ponovnu procjenu i individualiziranu poslijeoperacijsku skrb. Dodatno, bolesnici koji su rano umrli mogli su imati manje vremena za razvoj ili dokumentiranje neželjenih događaja, što može uvesti vremenski povezanu pristranost (190).

Neželjeni događaji koji se razvijaju tijekom hospitalizacije pacijenata s prijelomom kuka inspirirali su sekundarne ciljeve ovog doktorskog rada: definirati koje se komplikacije javljaju za vrijeme hospitalizacije, identificirati čimbenike koji utječu na njihov nastanak, analizirati obilježja pacijenata koji nisu razvili komplikacije tijekom bolničkog liječenja te utvrditi kako su komplikacije povezane s mortalitetom

Zato smo napravili dodatne analize i usporedili ispitanike koji nisu razvili komplikacije i one koji jesu. U našoj kohorti bolesnika, većina ispitanika (75,8 %) završila je bez dokumentiranih sustavnih komplikacija. Komparativna analiza ove dvije skupine jasno ukazuje na to da su bolesnici s nekompliranim tijekom liječenja imali znatno povoljniji klinički profil prilikom prijema u bolnicu i u nastavku hospitalizacije. Prezentirali su se s inicijalno višim vrijednostima Hb, kod njih je zabilježeno kraće TTS, rjeđe su zahtijevali prijeoperacijsku ECT te su u znatno manjem postotku bili podvrgnuti OA. Ove rane razlike izravno su se odrazile i na poslijeoperacijski tijek te potrošnju bolničkih resursa. Razvoj barem jedne sustavne komplikacije bio je snažno povezan s produljenjem boravka u jedinici više razine skrbi te značajnim produljenjem HLOS-a. Ovakav suodnos jasno sugerira da nepovoljniji ishodi i veće opterećenje intenzivne skrbi nisu samo posljedica bolesnikova inicijalnog statusa, već su uvelike potencirani čimbenicima na koje se može djelovati, poput odgode operativnog zahvata i izbora anesteziološke tehnike.

Ukupna učestalost unutarbolničkih neželjenih događaja u našoj kohorti iznosila je 24,2 %, uz stopu 30-dnevnog mortaliteta od 27,4 % u toj skupini. Naše analize su pokazale da razvoj bilo koje komplikacije dramatično povisuje rizik od nepovoljnog ishoda te potvrdile postojanje snažnog, progresivnog suodnosa između opterećenja komplikacijama i rane smrtnosti. Dok je kod bolesnika s nekomplificiranim tijekom hospitalizacije 30-dnevna smrtnost iznosila niskih 5,7 %, pojava samo jedne komplikacije podigla je taj rizik na 24,2 %, kod bolesnika s dvije ili više sustavnih komplikacija smrtnost se popela na visokih 42,4 %. Ovi nalazi upućuju na to da odsutnost sistemskih komplikacija tijekom hospitalizacije obilježava klinički povoljniji bolnički tijek i znatno niži kratkoročni rizik smrtnosti nakon kirurškog liječenja prijeloma kuka. S obzirom na izraziti gradijent, moguće je da pojava inicijalne komplikacije djeluje kao okidač za kaskadni razvoj multiorganskog zatajenja i nepovoljnog ishoda u krhke populacije starijih bolesnika s prijelomom kuka.

Detaljniji uvid u strukturu neželjenih događaja otkriva da su i inače česte infekcije mokraćnog sustava u našem istraživanju bile najučestalija pojedinačna komplikacija (7,6 %), ali s relativno niskom stopom povezanog mortaliteta (15,0 %) (109). Nasuprot tome, respiratorne infekcije (koje su obuhvatile upale pluća i COVID-19 infekcije) zabilježene su u 7,1 % bolesnika, no imale su izrazito visoku stopu 30-dnevne smrtnosti, od čak 35,7 %. Sličan, klinički izrazito nepovoljan profil pokazao je i razvoj dekubitalnih vrijedova (učestalost 7,0 %; smrtnost 29,1 %). Pojava ovih neželjenih događaja može biti odraz produljene nepokretnosti, opće krhkosti, smanjene plućne rezerve, povišenog rizika od aspiracije, lošeg nutritivnog statusa ili dugotrajne hospitalizacije. Među ostalim organskim sustavima, AKI je identificirana kao rjeđa, ali iznimno opasna komplikacija, jer je trećina bolesnika s ovom dijagnozom doživjela smrtni ishod unutar 30 dana (33,3 %). Ostali incidenti, poput venskih tromboembolija, POD te specifičnih kardiovaskularnih događaja, imali su niske pojedinačne stope učestalosti. Iako se u dostupnoj literaturi delirij često navodi kao jedna od najučestalijih poslijeoperacijskih komplikacija, u ovom istraživanju je bio rijetko dokumentiran (108). Zbog male zastupljenosti u ovoj kohorti, procjene utjecaja na smrtnost “ostalih” neželjenih događaja treba tumačiti s oprezom, primarno na

deskriptivnoj razini. No, ne smije im se umanjiti uloga u isticanju visoke kliničke složenosti i ranjivosti ove populacije pacijenata.

Kako bismo istražili i potencijalno izolirali neovisne čimbenike povezane s razvojem bilo koje sustavne intrahospitalne komplikacije, proveli smo eksploratornu multivarijabilnu logističku regresiju kroz tri odvojena modela. Kako bi se izbjegla kolinearnost i konceptualno preklapanje složenih pokazatelja komorbiditeta, konstruirana su tri zasebna multivarijabilna modela koji su pokazali umjerenu i međusobno usklađenu diskriminacijsku sposobnost (AUC 0,68–0,69). Kroz sva tri modela, dulje TTS i primjena OA dosljedno su se pokazali kao neovisni prediktori veće vjerojatnosti razvoja komplikacija. Utjecaj bolesnikove početne ranjivosti potvrđen je kroz značajnu povezanost starije životne dobi (u ASA PS i Elixhauserovu modelu) te višeg indeksa CCI (u Charlsonovu modelu) s nepovoljnijim tijekom hospitalizacije. Nadalje, niža vrijednost Hb pri prijemu pokazala je neovisnu povezanost s razvojem komplikacija u dva od tri primijenjena modela (ASA PS i Charlsonov), s tim da uopće nije uvrštena u Elixhauserov model.

Zanimljivo je da je prijeoperacijska transfuzija koncentrata eritrocita ostala statistički značajna jedino u Elixhauserovu modelu, dok prethodno uzimanje antitrombocitne ili antikoagulantne terapije u anamnezi ni u jednom modelu nije pokazalo neovisni utjecaj na pojavu intrahospitalnih komplikacija.

Ovi rezultati sugeriraju da je razvoj komplikacija u ovoj populaciji bolesnika višedimenzionalan proces koji odražava interakciju statusa prije ozljede, težine popratnih bolesti i samog perioperacijskog tijeka. Ipak, zbog retrospektivnog dizajna istraživanja i nemogućnosti utvrđivanja točnog vremenskog slijeda nastanka pojedinih događaja, ove podatke treba tumačiti isključivo u kontekstu kliničkih povezanosti, a ne kao izravan dokaz uzročno-posljedičnih odnosa.

Što se tiče modela i predviđanja smrtnosti, početni modeli pokazali su prihvatljivu, ali ne savršenu diskriminacijsku sposobnost za tridesetodnevnu smrtnost, uz sličnu učinkovitost ASA PS klasifikacije, dobno prilagođenog CCI-ja i ECI-ja. Eksploratorni modeli bolničkog tijeka koji su dodatno uključivali bolničke neželjene događaje pokazali su višu diskriminacijsku sposobnost od početnih modela, ali je i

njihova učinkovitost bila slična. To sugerira da rutinski dostupne mjere komorbiditeta obuhvaćaju preklapajuće aspekte početnog zdravstvenog stanja bolesnika s prijelomom kuka, dok dodavanje bolničkih neželjenih događaja odražava kliničko pogoršanje tijekom hospitalizacije, a ne poboljšanu početnu predikciju. Budući da dobno prilagođeni CCI uključuje dob, njegov koeficijent ne treba tumačiti kao izravno ekvivalentan koeficijentu ECI-ja. ASA PS klasifikacija ima prednost jer je univerzalno dostupna u perioperacijskoj skrbi, dok CCI i ECI pružaju strukturiraniju kvantifikaciju komorbiditeta (34,135,136,139,141,143,191). Slična učinkovitost i početnih i eksploratornih modela bolničkog tijeka ne dokazuje superiornost nijednog pojedinačnog indeksa. Kliničari i istraživači stoga mogu odabrati indeks prema dostupnosti podataka, jednostavnosti primjene te kliničkom ili administrativnom kontekstu. Iako su eksploratorni modeli bolničkog tijeka pokazali višu diskriminacijsku sposobnost od početnih modela, to se ne smije tumačiti kao poboljšana početna predikcija jer su bolnički neželjeni događaji nastali tijekom hospitalizacije i bili uvjetovani vremenom preživljenja i dokumentiranjem (190). Ti se modeli stoga najbolje promatraju kao deskriptivni modeli bolničkog tijeka koji kombiniraju početnu ranjivost s pokazateljima poslijeoperacijskog kliničkog pogoršanja. Analiza krivulje odlučivanja uključena je kao eksploratorna procjena moguće kliničke neto koristi, ali treba je tumačiti oprezno jer modeli nisu eksterno validirani i nisu razvijeni kao konačni klinički predikcijski alati (192,193).

Iako postoje brojni radovi o povoljnijim ishodima nakon spinalne anestezije, povezanost između opće anestezije i smrtnosti u Charlsonovu i Elixhauserovu modelu, ali ne i u ASA PS modelu, treba tumačiti oprezno (90). Anesteziološka tehnika nije bila randomizirana i vjerojatno je bila pod utjecajem stanja bolesnika, značajki prijeloma, perioperacijske hitnosti, antikoagulacijske terapije i kliničke procjene. Taj nalaz stoga može odražavati konfuziju prema indikaciji, a ne neovisan učinak vrste anestezije.

Vrijeme do operacije bilo je povezano sa smrtnošću u univarijabilnoj analizi, ali ta povezanost više nije bila prisutna nakon prilagodbe za druge kliničke čimbenike. Iako se ranija operacija općenito preporučuje kada je izvediva, vrijeme do operacije u ovom je istraživanju bilo zabilježeno u danima, a ne u satima, što ograničava tumačenje oko

uobičajenih pragova od 24–48 sati (16,73,194). Dulje vrijeme do operacije također može odražavati lošije početno stanje ili potrebu za medicinskom optimizacijom prije operacije, a ne sam učinak odgode operacije.

Prethodna hrvatska istraživanja istaknula su prijelome kuka kao važan klinički i javnozdravstveni teret u starijih odraslih osoba u Republici Hrvatskoj, izvješćujući o porastu broja prijeloma te nacionalnim podacima o incidenciji i preživljenju (5,6,195). U usporedbi s tim istraživanjima, naš rad dodaje suvremenu regionalnu kohortu usmjerenu na tridesetodnevnu smrtnost, usporednu učinkovitost ASA PS klasifikacije, CCI-ja i ECI-ja te oprezno tumačenje bolničkih neželjenih događaja.

5.1. Ocjena radnih hipoteza

Na temelju opsežne statističke analize i dobivenih rezultata perioperacijskog praćenja kohorte bolesnika s PFF-om, donesene su sljedeće odluke o postavljenim radnim hipotezama:

- Prva radna hipoteza (*Bolesnici s niskim Hb-om u sve tri točke imat će veću smrtnost nakon otpusta iz bolnice*) djelomično je potvrđena. Dinamičko praćenje pokazalo je izražen perioperacijski pad hemoglobina. Niža koncentracija hemoglobina pri prijemu bila je povezana s većom smrtnošću u univarijabilnoj analizi i u Charlsonovu početnom modelu. Međutim, hipoteza nije zasebno potvrđena za niske vrijednosti hemoglobina u sve tri vremenske točke. Granična vrijednost od 117 g/L statistički značajno povećava šanse za smrtni ishod za 2,1 puta, ali ima ograničenu diskriminacijsku sposobnost te je treba smatrati eksploratornom.
- Druga radna hipoteza (*Bolesnici koji prime ECT bilo kada za vrijeme hospitalizacije imat će veću smrtnost nakon otpusta iz bolnice*) djelomično je potvrđena. Udio bolesnika koji su primili prijeoperacijsku ECT bio je dvostruko veći u skupini preminulih. Prijeoperacijska primjena ECT-a bila je povezana s većom smrtnošću u univarijabilnim analizama, dok takva povezanost nije utvrđena za intraoperacijsku i poslijeoperacijsku transfuziju. Zbog mogućnosti

konfuzije prema indikaciji nije moguće zaključiti da je sama transfuzija uzrokovala nepovoljan ishod; potreba za transfuzijom može biti pokazatelj težega početnog stanja, krvarenja ili anemije.

- Treća radna hipoteza (*Bolesnici koji razviju komplikacije za vrijeme hospitalizacije imat će veću smrtnost nakon otpusta iz bolnice*) potvrđena je na razini povezanosti. Dokumentirani bolnički neželjeni događaji bili su snažno povezani s tridesetodnevnom smrtnošću, koja je rasla s brojem komplikacija. U univarijabilnom modelu, prisutnost bilo kojeg neželjenog događaja povećala je šanse za smrtni ishod više od šest puta. Budući da točno vrijeme nastanka događaja nije bilo dostupno, nije moguće utvrditi jesu li komplikacije prethodile pogoršanju, bile njegov pokazatelj ili dio terminalnog kliničkog tijeka.
- Četvrta radna hipoteza (*Žene su starije, fragilnije i imat će veću smrtnost nakon otpusta iz bolnice*) djelomično je potvrđena. Žene su bile starije i imale višu kategoriju dobno prilagođenoga CCI-ja, ali krhkost nije bila izravno mjerena te se ne može zaključiti da su bile krhkije. Suprotno očekivanju, muškarci su imali veću jednomjesečnu i šestomjesečnu smrtnost, a muški spol ostao je povezan s tridesetodnevnom smrtnošću u početnim multivarijabilnim modelima.
- Peta radna hipoteza (*Bolesnici koji imaju više komorbiditeta imat će veću smrtnost u razdoblju nakon otpusta iz bolnice*) potvrđena je. Sva tri primijenjena indeksna sustava komorbiditeta pokazala su visoku statističku značajnost u odnosu na smrtni ishod. Veće komorbiditetno opterećenje prema ASA PS klasifikaciji, CCI-ju i ECI-ju bilo je povezano s većom kratkoročnom smrtnošću – vjerojatnost ranog mortaliteta linearno se povećavala sa svakim višim razredom ASA PS klasifikacije, porastom kategorije CCI-ja te porastom ECI-ja, što je dodatno validirano visokom diskriminacijskom sposobnošću multivarijabilnih modela. Slične AUC vrijednosti početnih modela ne dokazuju superiornost pojedinog indeksa, nego upućuju na njihovu usporedivu diskriminacijsku sposobnost u ovoj kohorti.
- Šesta radna hipoteza (*Bolesnici koji uzimaju lijekove protiv zgrušavanja krvi kasnije će se operirati, odnosno imat će $TTS \geq 2$ dana, te će zbog toga imati*

veću smrtnost) je djelomično potvrđena. Prethodna antitrombotična ili antikoagulantna terapija bila je povezana s duljim TTS-om, ali nije bila povezana sa smrtnim ishodom ni nastankom komplikacija. Budući da je analiza povezanosti s TTS-om bila univarijabilna i retrospektivna, nije moguće zaključiti da je sama terapija uzrokovala odgodu operacije, niti odrediti učinak pojedinog lijeka.

Rezultate naših istraživanja treba tumačiti uzimajući u obzir nekoliko ograničenja. Retrospektivni jednocentrični dizajn mogao je uvesti selekcijsku pristranost, informacijsku pristranost i rezidualnu konfuziju, osobito zato što podaci o krhkosti, funkcionalnom statusu prije operacije, kognitivnom oštećenju nakon operacije, nutritivnom statusu, prethodnom boravku u domu za starije i COVID-19 statusu nisu bili dosljedno dostupni. Osim toga, 207 bolesnika isključeno je zbog nepotpune kliničke dokumentacije, a višestruka imputacija nije provedena. Formalna usporedba uključenih i isključenih bolesnika nije bila izvediva jer standardizirane varijable nisu bile dostupne za isključene bolesnike, a zbog toga su i isključeni. Stoga se selekcijska pristranost povezana s analizom potpunih slučajeva ne može isključiti. Bolnički neželjeni događaji temeljili su se na kliničkoj dokumentaciji, a točni datumi nastupa događaja nisu bili dostupni. Posljedično, nismo mogli utvrditi jesu li dokumentirani neželjeni događaji prethodili razdoblju povećanog rizika smrtnosti ili su umjesto toga odražavali trajno kliničko pogoršanje prije smrti. Bolesnici koji su rano umrli mogli su imati manje vremena za razvoj ili dokumentiranje neželjenih događaja, što je moglo uvesti vremenski povezanu pristranost. Neželjeni događaji povezani sa kirurgijom nisu bili dosljedno dostupni, a nekoliko pojedinačnih kategorija neželjenih događaja bilo je rijetko; stoga nalaze na razini pojedinih komponenti treba tumačiti deskriptivno i s oprezom.

Prednosti ovog istraživanja uključuju relativno veliku kohortu kirurški liječenih bolesnika sa prijelomom kuka, iz stvarnog kliničkog okruženja velikog regionalnog tercijarnog centra, pouzdano utvrđivanje tridesetodnevne smrtnosti u drugom dijelu istraživanja, te usporedbu triju velikih bodovnih sustava za procjenu komorbiditeta u istoj kohorti. Istraživanje je uključilo i detaljne perioperacijske varijable i

dokumentirane bolničke neželjene događaje, omogućujući procjenu početne ranjivosti i bolničkog tijeka u istim kliničkim uvjetima. Istodobno, nazivnike i potpunost praćenja u prvom dijelu istraživanja potrebno je jasno prikazati za svaku vremensku točku.

Iz kliničke perspektive, nalazi podupiru važnost prepoznavanja početnog rizika i pažljivog praćenja bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom liječenju prijeloma kuka: pažljivo praćenje koncentracija Hb-a i sustavno sprječavanje, rano otkrivanje i liječenje bolničkih komplikacija. Međutim, sadašnji podatci ne dokazuju da bi samo skraćanje TTS-a, izbor spinalne umjesto opće anestezije ili intervencija na temelju $Hb \leq 117$ g/L nužno smanjili smrtnost. Potrebna su nova prospektivna, multicentrična istraživanja koja će od samog početka skrbi o bolesnicima uključivati primjenu upitnika za utvrđivanje krhkosti, funkcionalnog i nutritivnog statusa, kognitivnog oštećenja, koja će sadržavati vrijeme mjereno u satima za TTS i nastup neželjenih događaja te vremenski ovisne analitičke pristupe potrebne za poboljšanje prognostičkog modeliranja i bolje karakteriziranje kliničkih putanja povezanih s kratkoročnom smrtnošću nakon kirurškog liječenja prijeloma kuka. U međuvremenu, dobiveni rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao polazišni parametri u procesu oblikovanja strukturiranog perioperacijskog protokola za skrb o bolesnicima s prijelomom kuka unutar naše ustanove, s dugoročnim ciljem optimizacije bolničkog tijeka i smanjenja stope ranog mortaliteta, , ali ne kao dokaz superiornosti pojedine anesteziološke tehnike ili čvrstoga hemoglobinskog praga.

6. ZAKLJUČCI

6.1. Perioperacijska anemija, transfuzijsko liječenje i mortalitet bolesnika

- Klinički ishodi nakon otpusta iz bolnice pokazuju visoku stopu mortaliteta u starijoj populaciji bolesnika s prijelomom proksimalnog femura, pri čemu ukupna smrtnost iznosi 10,8 % unutar 1 mjeseca, dok nakon 6 mjeseci raste na 23,4 %. Preživljenje muškaraca je znatno lošije u oba praćena razdoblja.
- Dinamičko praćenje laboratorijskih parametara u tri vremenske točke otkrilo je značajan perioperacijski pad vrijednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita; muškarci su imali više vrijednosti u svim točkama. Pr prijemu je uočena visoka prevalencija anemije, sa značajnom dominacijom ženskog spola.
- Niža koncentracija Hb pri prijemu bila je povezana s većom kratkoročnom smrtnošću. Eksploratorna ROC analiza izdvojila je graničnu vrijednost Hb od 117 g/L, ali zbog niskih dijagnostičkih svojstava taj nalaz ne predstavlja klinički transfuzijski prag ni samostalan prognostički test. Prijeoperacijska transfuzija bila je povezana s većom smrtnošću u univarijabilnim analizama, dok za intraoperacijsku i poslijeoperacijsku transfuziju takva povezanost nije utvrđena. Opažena povezanost ne dokazuje uzročni učinak transfuzije zbog moguće konfuzije prema indikaciji.

6.2. Intrahospitalne komplikacije, čimbenici rizika i bolnički tijek liječenja

- Tijekom indeksne hospitalizacije, gotovo četvrtina bolesnika razvila je barem jedan dokumentirani neželjeni događaj, a kao najučestalije sistemske komplikacije izdvojile su se: infekcije mokraćnog sustava, respiratorne infekcije (uključujući upalu pluća i COVID-19) te pojava dekubitusa. Ostali medicinski događaji poput akutne ozljede bubrega i venske tromboembolije zabilježeni su rijetko.
- U modelima razvoja komplikacija dulje vrijeme do operacije (TTS) i opća anestezija bili su dosljedno povezani s većim izgledima za dokumentirane bolničke komplikacije. Te povezanosti ne dokazuju uzročnost jer TTS i izbor anestezije mogu odražavati početno stanje bolesnika, prethodnu antitrombotsku i antikoagulacijsku terapiju, vrstu zahvata i kliničku procjenu. S komplikacijama je

bila povezana i starija dob, veće komorbiditetno opterećenje, niži Hb pri prijemu i prijeoperacijska transfuzija.

- Prethodna antitrombocitna i antikoagulacijska terapija bile su povezane s dvostruko duljim TTS-om u odnosu na bolesnike bez terapije. Opažena povezanost ne dokazuje uzročnost. Prethodna antitrombocitna i antikoagulacijska terapija nisu bile povezane sa smrtnošću ni s dokumentiranim bolničkim komplikacijama.
- Pojava unutarbolničkih neželjenih događaja snažno i linearno korelira s ranim mortalitetom bolesnika; smrtnost je bila najniža kod bolesnika bez dokumentiranih komplikacija, dok se sa svakom dodatnom komplikacijom višestruko povećavala, što je potvrđeno i univarijabilnim modelom. Zbog nepoznatog vremena nastanka komplikacija ovaj se nalaz ne smije tumačiti kao dokaz da su komplikacije uzrokovale smrt.
- Bolesnici koji tijekom hospitalizacije nisu razvili sistemske komplikacije činili su većinu kohorte. Ovu skupinu bolesnika klinički karakteriziraju: viša vrijednost Hb pri prijemu, kraći TTS, rjeđa potreba za prijeoperacijskom transfuzijom te općom anestezijom, što je u konačnici rezultiralo kraćim boravkom u jedinicama više razine skrbi, kraćom ukupnom hospitalizacijom i niskom tridesetodnevnom smrtnošću. Navedene razlike opisuju povoljniji bolnički tijek, ali ne omogućuju određivanje uzrocnog učinka pojedine intervencije.

7. SAŽETAK

Uvod i ciljevi: Prijelomi proksimalnog femura u starijih bolesnika predstavljaju veliki javnozdravstveni i socioekonomski teret, uz visoku učestalost komplikacija i smrtnosti. Cilj ovog rada bio je ispitati kratkoročne kliničke ishode, opisati dinamiku perioperacijskih vrijednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita (Htc), analizirati povezanost anemije i transfuzije koncentrata eritrocita sa smrtnošću te definirati učestalost i čimbenike povezane s bolničkim neželjenim događajima. Dodatno je ispitana povezanost prethodne antitrombotske i antikoagulantne terapije s vremenom do operacije (TTS) te uspoređena prognostička učinkovitost klasifikacije fizikalnog statusa Američkog društva anesteziologa (ASA PS klasifikacija), Charlsonova indeksa komorbiditeta (CCI) i Elixhauserova indeksa komorbiditeta (ECI).

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje kirurški zbrinutih bolesnika s PFF-om u Kliničkom bolničkom centru Split tijekom dvogodišnjeg razdoblja (2021.–2022.). Prvi dio istraživanja (n = 956) fokusirao se na laboratorijsku dinamiku i smrtnost nakon otpusta, dok je drugi dio (n = 785) analizirao unutarbolničke neželjene događaje i 30-dnevnu smrtnost od dana operacije. Statistička obrada uključivala je univarijabilnu i multivarijabilnu logističku regresiju, ROC analizu te evaluaciju modela pomoću diskriminacije (AUC) i kalibracije.

Rezultati: Smrtnost je iznosila 10,8 % unutar 1 mjeseca te 23,4 % unutar 6 mjeseci od otpusta, uz lošije preživljenje muškaraca. Anemija pri prijemu bila je česta, značajno viša u žena, a zabilježen je izražen perioperacijski pad Hb-a (smanjenje medijana sa 121 na 103,5 g/L). Eksploratorna ROC analiza izdvojila je kritičnu vrijednost Hb-a pri prijemu od ≤ 117 g/L kao vrijednost povezanu s većom jednomjesečnom smrtnošću, ali uz slabu diskriminacijsku sposobnost (AUC 0,607). Prijeoperacijska transfuzija bila je povezana s većom smrtnošću u univarijabilnoj analizi. Prethodna antitrombotska i antikoagulantna terapija bila je provezana s duljim TTS-om. Barem jedan dokumentirani neželjeni događaj razvilo je 24,2 % bolesnika, a najučestalije su bile infekcije mokraćnog sustava (7,6 %). Smrtnost je linearno rasla s brojem komplikacija (bez komplikacija 5,7 %; dvije ili više 42,4 %). Produljeni TTS i opća anestezija bili su povezani s razvojem komplikacija, ali zbog opservacijskog dizajna nije moguće

zaključiti da su ih uzrokovali. Početni modeli komorbiditeta imali su AUC od 0,73 do 0,77, a eksploratorni modeli bolničkog tijeka od 0,80 do 0,82.

Zaključak: Kirurški liječen prijelom kuka u gerijatrijskoj populaciji obilježen je čestom anemijom i visokom kratkoročnom smrtnošću. Muški spol, veće komorbiditetno opterećenje i niži početni Hb omogućuju prepoznavanje bolesnika s većim početnim rizikom. Sva tri testirana indeksa komorbiditeta pokazala su podjednaku i prihvatljivu kliničku uporabljivost u stratifikaciji rizika. Dokumentirani bolnički neželjeni događaji snažno su povezani sa smrtnošću, ali njihov uzročni učinak nije moguće utvrditi. Prethodna antitrombotska i antikoagulantna terapija bile su povezane s duljim TTS-om, ali ne sa smrtnošću i komplikacijama. Rezultati podupiru standardiziranu procjenu rizika i aktivno sprječavanje komplikacija, ali ne dokazuju superiornost spinalne anestezije, fiksni prag TTS-a ni klinički transfuzijski prag od 117 g/L.

Ključne riječi: prijelom proksimalnog femura; gerijatrijski bolesnici; perioperacijska anemija; unutarbolničke komplikacije; smrtnost; logistička regresija

8. LAIČKI SAŽETAK

Prijelom kuka u starijoj dobi ozbiljna je ozljeda koja zahvaća bolesnike s često smanjenim tjelesnim rezervama i brojnim kroničnim bolestima. U ovom su radu analizirani podatci bolesnika operiranih u Kliničkom bolničkom centru Split tijekom 2021. i 2022. godine. Promatrani su krvna slika, vrijeme do operacije, vrsta anestezije, bolničke komplikacije i smrtnost. Smrtnost je bila visoka, osobito u muškaraca. Gotovo polovica bolesnika bila je anemična pri prijemu, a niže vrijednosti hemoglobina bile su povezane s lošijim ishodom. Bolesnici koji su uzimali lijekove protiv zgrušavanja krvi dulje su čekali na operaciju, ali nismo mogli dokazati da su lijekovi bili jedini razlog odgode. Bolesnici s dokumentiranim komplikacijama imali su znatno veću smrtnost od bolesnika bez komplikacija. Dulje čekanje na operaciju i opća anestezija bili su češći među bolesnicima koji su razvili komplikacije, ali istraživanje zbog svojeg retrospektivnog ustroja ne može dokazati da su upravo ti čimbenici izazvali komplikacije. Najvažnija praktična poruka jest potreba za ranom procjenom rizika, pažljivim praćenjem anemije, sprječavanjem infekcija i dekubitusa te pravodobnom mobilizacijom kada je klinički izvediva.

9. SUMMARY

Characteristics of elderly patients with hip fracture and factors affecting perioperative morbidity and mortality

Introduction and Objectives: Proximal femoral fractures in elderly patients represent a major public health and socioeconomic burden, and are associated with substantial morbidity and mortality. The objectives of this study were to investigate short-term clinical outcomes, describe perioperative dynamics of hemoglobin (Hb) and hematocrit (Htc) values, analyze the associations of anemia and transfusion with mortality, and determine the incidence and factors associated with in-hospital adverse events. Additionally, the association of pre-admission antithrombotic and anticoagulant therapy with time to surgery (TTS) was analyzed, and the prognostic performance of the American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA PS) classification, Charlson Comorbidity Index (CCI), and Elixhauser Comorbidity Index (ECI) was compared.

Materials and Methods: A retrospective cohort study of surgically managed patients with PFF was conducted at the University Hospital of Split over a two-year period (2021–2022). The first part of the study ($n = 956$) focused on laboratory dynamics and post-discharge mortality, while the second part ($n = 785$) analyzed in-hospital adverse events and 30-day mortality from the date of surgery. Statistical analysis included univariable and multivariable adjusted logistic regression, ROC analysis, and model evaluation using discrimination (AUC) and calibration.

Results: Mortality was 10.8 % within one month and 23.4 % within six months post-discharge, with worse survival among male patients. Anemia at admission was common, significantly higher in females, and a pronounced perioperative drop in Hb levels was observed (median decreased from 121 to 103.5 g/L). Exploratory ROC analysis identified a critical admission Hb threshold of ≤ 117 g/L, which was associated with higher one-month mortality, albeit with weak discrimination ability (AUC 0.607). Preoperative transfusion was associated with higher mortality in univariable analysis. Pre-admission antithrombotic and anticoagulant therapy was associated with longer TTS. At least one in-hospital complication occurred in 24.2 % of patients, with the most

common being urinary tract infections (7.6 %), and mortality increased linearly with the number of complications (without complications 5.7 %; two or more 42.4 %). Prolonged TTS and general anesthesia were associated with the occurrence of complications, but due to the observational design, causality cannot be established. Baseline comorbidity models yielded AUCs ranging from 0.73 to 0.77, whereas exploratory models of the hospital course achieved AUCs of 0.80 to 0.82.

Conclusion: Surgically treated hip fractures in the population of older patients are associated with frequent anemia and high short-term mortality. Male sex, greater comorbidity burden, and lower baseline Hb allow identification of patients at higher initial risk. All three tested comorbidity indices demonstrated comparable and acceptable clinical utility for risk stratification. Documented in-hospital adverse events were strongly associated with mortality, but their causal effect cannot be established. Pre-admission antithrombotic and anticoagulant therapy was associated with longer TTS, but not with mortality or documented complications. The findings support standardized risk assessment and active prevention of complications, but do not establish the superiority of spinal anesthesia, a fixed time-to-surgery threshold, or a clinical transfusion threshold of 117 g/L.

Keywords: proximal femoral fracture; geriatric patients; perioperative anemia; in-hospital complications; mortality; logistic regression

10. LAY SUMMARY

Characteristics of elderly patients with hip fracture and factors affecting perioperative morbidity and mortality

Hip fracture in the elderly is a serious injury affecting patients who often have diminished physiological reserves and numerous chronic conditions. This study analyzed data from patients operated on at the University Hospital of Split during 2021 and 2022. Blood counts, time to surgery, type of anesthesia, in-hospital complications, and mortality were examined. Mortality was high, particularly among male patients. Almost half of the patients were anemic upon admission, and lower hemoglobin values were associated with worse outcomes. Patients with documented complications had substantially higher mortality compared to those without complications. Longer waiting time for surgery and general anesthesia were more frequent among patients who developed complications; however, due to its retrospective design, the study cannot prove that these factors directly caused the complications. The main practical message is the importance of early risk assessment, careful management of anemia, prevention of infections and pressure ulcers, and timely mobilization whenever clinically feasible.

11. LITERATURA

1. World Health Organization. UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. World Health Organization. Healthy ageing and functional ability. Geneva: World Health Organization; 2020 [updated 2020 Oct 26; cited 2026 Jun 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/healthy-ageing-and-functional-ability>.
3. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Social Report 2023: Leaving no one behind in an ageing world. New York: United Nations; 2023 [cited 2026 Jun 20]. Available from: <https://www.un.org/development/desa/dspd/world-social-report/2023-2.html>.
4. Escourrou E, Laurent S, Leroux J, Oustric S, Gardette V. The shift from old age to very old age: an analysis of the perception of aging among older people. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):3.
5. Matejić T, Džajić A, Kaštelan S, Gotovac N. Comorbidities, Preoperative Preparation Duration and Treatment Outcomes in Hip Fracture Patients: A Retrospective Study. *Croat Nurs J*. 2025;9(2):249–57.
6. Sarajlić G, Kolarić B, Čukelj P, Šekerija M, Ivanko P, Dorre A, et al. Survival after hip fracture in the elderly population of Croatia. *Research Square*. [Preprint.]. In press 2026.
7. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med*. 2017;281(3):300–10.
8. Fischer H, Maleitzke T, Eder C, Ahmad S, Stockle U, Braun KF. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):86.
9. Wang PW, Yao XD, Zhuang HF, Li YZ, Xu H, Lin JK, et al. Mortality and Related Risk Factors of Fragile Hip Fracture. *Orthop Surg*. 2022;14(10):2462–9.
10. Baghdadi S, Kiyani M, Kalantar SH, Shiri S, Sohrabi O, Beheshti Fard S, et al. Mortality following proximal femoral fractures in elderly patients: a large retrospective cohort study of incidence and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):693.
11. Bui M, Nijmeijer WS, Hegeman JH, Witteveen A, Groothuis-Oudshoorn CGM. Systematic review and meta-analysis of preoperative predictors for early mortality following hip fracture surgery. *Osteoporos Int*. 2024;35(4):561–74.
12. Sing CW, Lin TC, Bartholomew S, Bell JS, Bennett C, Beyene K, et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Secular Trends in Incidence Rate, Post-Fracture Treatment, and All-Cause Mortality. *J Bone Miner Res*. 2023;38(8):1064–75.
13. GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(9):e580–e92.
14. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017;4:258–63.

15. Alpantaki K, Papadaki C, Raptis K, Dretakis K, Samonis G, Koutserimpas C. Gender and Age Differences in Hip Fracture Types among Elderly: a Retrospective Cohort Study. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(2):185–90.
16. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E, et al. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(2):225–37.
17. Ilomäki J, Fanning L, Keen C, Sluggett JK, Page AT, Korhonen MJ, et al. Trends and Predictors of Oral Anticoagulant Use in People with Alzheimer's Disease and the General Population in Australia. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(3):733–45.
18. Omer AAA, Csator dai M, Viola R, Doró P. Age and gender disparities in oral anticoagulant use: a nine-year nationwide drug utilization analysis. *Front Pharmacol*. 2026;17:1770826.
19. Corona LP, Andrade FCD, da Silva Alexandre T, de Brito TRP, Nunes DP, de Oliveira Duarte YA. Higher hemoglobin levels are associated with better physical performance among older adults without anemia: a longitudinal analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):233.
20. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014;99(7):1127–30.
21. Gadó K, Khodier M, Virág A, Domján G, Dörnyei G. Anemia of geriatric patients. *Physiol Int*. 2022;109(2):119–34.
22. Mohammadi A, Kazeminia M, Chogan A, Jalali A. Prevalence of anemia in older adults: A systematic and meta-analysis study. *Int J Afr Nurs Sci*. 2024;20:100739.
23. World Health Organization. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024.
24. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. *Am Fam Physician*. 2020;102(1):30–8.
25. Gammon RR, Coberly E, Dubey R, Jindal A, Nalezinski S, Varisco JL. Patient blood management—it is about transfusing blood appropriately. *Ann Blood*. 2022;7:21.
26. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018;2(3):e40.
27. Röhrig G, Gütgemann I, Kolb G, Leischker A. Anemia in the aged is not ageing related: position paper on anemia in the aged by the "working group anemia" of the German Geriatric Society (DGG). *Eur Geriatr Med*. 2018;9(3):395–7.
28. Sahoo DP, Gupta A, War GA, Deb S. Unmasking anemia in the elderly: A systematic review of prevalence, causes, and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2025;14(11):4466–75.
29. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol*. 2015;52(4):261–9.
30. Woldu B, Enawgaw B, Asrie F, Shiferaw E, Getaneh Z, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Anemia among Reproductive-Aged Women in Sayint Adjibar Town, Northeast Ethiopia: Community-Based Cross-Sectional Study. *Anemia*. 2020;2020:8683946.

31. Jang SY, Cha YH, Yoo JI, Oh T, Kim JT, Park CH, et al. Blood Transfusion for Elderly Patients with Hip Fracture: a Nationwide Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(37):e313.
32. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):Cd002042.
33. Lewis SR, Pritchard MW, Estcourt LJ, Stanworth SJ, Griffin XL. Interventions for reducing red blood cell transfusion in adults undergoing hip fracture surgery: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):Cd013737.
34. Horvath B, Kloesel B, Todd MM, Cole DJ, Prielipp RC. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology.* 2021;135(5):904–19.
35. Raska A, Kálmán K, Egri B, Csikós P, Beinrohr L, Szabó L, et al. Synergism of red blood cells and tranexamic acid in the inhibition of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2024;22(3):794–804.
36. Ma Y, Wang A, Lou Y, Peng D, Jiang Z, Xia T. Effects of Frailty on Outcomes Following Surgery Among Patients With Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:829762.
37. Doody P, Lord JM, Greig CA, Whittaker AC. Frailty: Pathophysiology, Theoretical and Operational Definition(s), Impact, Prevalence, Management and Prevention, in an Increasingly Economically Developed and Ageing World. *Gerontology.* 2023;69(8):927–45.
38. Inoue T, Maeda K, Nagano A, Shimizu A, Ueshima J, Murotani K, et al. Undernutrition, Sarcopenia, and Frailty in Fragility Hip Fracture: Advanced Strategies for Improving Clinical Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(12).
39. Franz K, Deutschbein J, Riedlinger D, Pigorsch M, Schenk L, Lindner T, et al. Malnutrition is associated with six-month mortality in older patients admitted to the emergency department with hip fracture. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1173528.
40. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:255.
41. Cedeno-Veloz BA, Rodriguez-Garcia AM, Zambom-Ferraresi F, Domínguez-Mendoza S, Guruceaga-Eguillor I, Ruiz-Izquieta V, et al. Systemic Inflammation in Hip Fracture and Osteoarthritis: Insights into Pathways of Immunoporosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(18).
42. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
43. Amini N, Ibn Hach M, Lapauw L, Dupont J, Vercauteren L, Verschueren S, et al. Meta-analysis on the interrelationship between sarcopenia and mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and other forms of dementia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024;15(4):1240–53.
44. Uppalapati T, Thornton I. Anesthesia Management of Hip Fracture Surgery in Geriatric Patients: A Review. *Cureus.* 2024;16(9):e70188.

45. Pfeifle C, Kohut P, Jarvers JS, Spiegl UJ, Heyde CE, Osterhoff G. Does time-to-surgery affect mortality in patients with acute osteoporotic vertebral compression fractures? *BMC Geriatr*. 2021;21(1):714.
46. Luo Y. Hip Fractures: Clinical, Biomaterial and Biomechanical Insights into a Common Health Challenge. *Bioengineering (Basel)*. 2025;12(6).
47. Das S, Kotwal V, Thakur A, T L, Kumar N. Bone Health and Osteoporosis Management in the Elderly: A Review of Guidelines and Orthopedic Implications. *Cureus*. 2025;17(9):e93229.
48. Meinberg EG, Agel J, Roberts CS, Karam MD, Kellam JF. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018. *J Orthop Trauma*. 2018;32 Suppl 1:S1–s170.
49. Ehlinger M, Moser T, Adam P, Bierry G, Gangi A, de Mathelin M, et al. Early prediction of femoral head avascular necrosis following neck fracture. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011;97(1):79–88.
50. Hoelsbrekken SE, Opsahl JH, Stiris M, Paulsrud Ø, Strømsøe K. Failed internal fixation of femoral neck fractures. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;132(11):1343–7.
51. Meermans G, Konan S, Das R, Volpin A, Haddad FS. The direct anterior approach in total hip arthroplasty: a systematic review of the literature. *Bone Joint J*. 2017;99-b(6):732–40.
52. Lewis SR, Macey R, Lewis J, Stokes J, Gill JR, Cook JA, et al. Surgical interventions for treating extracapsular hip fractures in older adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2(2):Cd013405.
53. Uzel K, Azboy İ, Parvizi J. Venous thromboembolism in orthopedic surgery: Global guidelines. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2023;57(5):192–203.
54. Li J, Li S, Li C, Chen Z, Ding Y. Prosthetic Loosening in a Total Hip Arthroplasty Patient After Breast Cancer Chemotherapy and Hormonal Therapy: A Case Report. *Drug Healthc Patient Saf*. 2026;18:543323.
55. Zhang J, Zhu J, Liu Z, Zhang Y, Jin Y, Wang M, et al. Predictive factors associated with the clinical outcome of intertrochanteric hip fracture in high-risk elderly patients treated with total hip arthroplasty versus percutaneous external fixation. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):740.
56. Puls L, Llano L, Zderic I, Gueorguiev B, Stoffel K. Reducing femoral peri-implant fracture risk through optimized plate length and screw configuration - a biomechanical study. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1):340.
57. Kanakaris NK, Anthony C, Papasotiriou A, Giannoudis PV. Inflammatory response after nailing. *Injury*. 2017;48 Suppl 1:S10–s4.
58. Coles RE, Clements FM, Lardenoye JW, Wermeskerken GV, Hey LA, Nunley JA, et al. Transesophageal echocardiography in quantification of emboli during femoral nailing: reamed versus unreamed techniques. *J South Orthop Assoc*. 2000;9(2):98–104.
59. Baur M, Weber B, Lackner I, Gebhard F, Pfeifer R, Cinelli P, et al. Structural alterations and inflammation in the heart after multiple trauma followed by reamed versus non-reamed femoral nailing. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235220.
60. Huang X, Chen Y, Chen B, Zheng K, Lin C, Lin F, et al. Reamed versus unreamed intramedullary nailing for the treatment of femoral shaft fractures among adults:

- A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sci.* 2022;27(4):850–8.
61. Li R, Ye JJ, Gan L, Zhang M, Sun D, Li Y, et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2024;50(4):1313–30.
 62. Man K, Jiang LH, Foster R, Yang XB. Immunological Responses to Total Hip Arthroplasty. *J Funct Biomater.* 2017;8(3).
 63. Zhang H, Tai H, Ma Y, Li Y, Dang Z, Wang J, et al. Postoperative Serum Levels of Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-17 (IL-17), and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Patients Following Hip Replacement Surgery for Traumatic Fractured Femoral Neck: A Retrospective Study. *Med Sci Monit.* 2019;25:6120–7.
 64. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth.* 2009;102(1):12–22.
 65. Olsen F, Hård Af Segerstad M, Nellgård B, Houltz E, Ricksten SE. The role of bone cement for the development of intraoperative hypotension and hypoxia and its impact on mortality in hemiarthroplasty for femoral neck fractures. *Acta Orthop.* 2020;91(3):293–8.
 66. Brokke KE, Graman M, Servaas S, Sierevelt IN, Steegers MAH, Nolte PA. Bone cement implantation syndrome: a scoping review. *Br J Anaesth.* 2025;135(4):1038–50.
 67. Aprato A, Bechis M, Buzzzone M, Bistolfi A, Daghino W, Massè A. No rest for elderly femur fracture patients: early surgery and early ambulation decrease mortality. *J Orthop Traumatol.* 2020;21(1):12.
 68. Denis A, Montreuil J, Reindl R, Berry GK, Harvey EJ, Bernstein M. Time-to-Incision for Hip Fractures in a Canadian Level-1 Trauma Centre: Are We Respecting the Guidelines? *Can Geriatr J.* 2022;25(1):57–65.
 69. Saul D, Riekenberg J, Ammon JC, Hoffmann DB, Sehmisch S. Hip Fractures: Therapy, Timing, and Complication Spectrum. *Orthop Surg.* 2019;11(6):994–1002.
 70. Varady NH, Ameen BT, Chen AF. Is Delayed Time to Surgery Associated with Increased Short-term Complications in Patients with Pathologic Hip Fractures? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(3):607–15.
 71. Su S, Zhang Y, Wang R, Zhou R, Chen Z, Zhou F. Early surgery within 48 h was associated with reduced perioperative blood loss and red blood cell transfusion requirements in older patients with hip fracture: a retrospective study. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(6):1241–8.
 72. Borges FK. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10225):698–708.
 73. Leicht H, Gaertner T, Günster C, Halder AM, Hoffmann R, Jeschke E, et al. Time to Surgery and Outcome in the Treatment of Proximal Femoral Fractures. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(26):454–61.
 74. Müller-Mai CM, Deitert D, Hörter S, Schulze Raestrup US, Zwillich C, Smektala R. Subtrochanteric femur fractures-epidemiology, surgical procedures, influence of time to surgery and comorbidities on complications: A risk-adjusted

- regression analysis of routine data from 2124 cases. *Chirurg*. 2021;92(3):248–63.
75. Murphy JR, Loh J, Smith NC, Stone NC. Association of length of hospital stay with delay to surgical fixation of hip fracture. *Can J Surg*. 2022;65(2):E188–e92.
 76. Trejo G, Zia A, Caronia C, Arrillaga A, Cuellar J, Pujol TA, et al. Retrospective Analysis of Risk Factors in Geriatric Hip Fracture Patients Predictive of Surgical Intensive Care Unit Admission. *Cureus*. 2024;16(5):e60993.
 77. Wendt K, Heim D, Josten C, Kdolsky R, Oestern HJ, Palm H, et al. Recommendations on hip fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(4):425–31.
 78. Levi A, Bor N, Seltser A, Liziakin A, Lubetsky A. Hip fracture surgery delay in patients treated with oral anticoagulants: results from Sheba Medical Center. *Harefuah*. 2023;162(10):672–6.
 79. Sarkies M, Murphy N, Kunnath R, Tarrant S, Epstein E, Weaver N, et al. Avoidable and unavoidable delays in hip fracture surgery : a prospective observational study of who, what, and why? *Bone Jt Open*. 2025;6(8):876–85.
 80. AbuSharar SP, Bess L, Hennrikus E. Pre-operative echocardiograms in acute fragility hip fractures: How effective are the guidelines? *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e25151.
 81. Saad BN, Menken LG, Keller DM, Rampertaap Y, Tang A, Hong IS, et al. Does a delay to surgery for preoperative echocardiogram affect outcomes in patients with hip fracture? *OTA Int*. 2024;7(3):e338.
 82. Neuman MD, Ellenberg SS, Sieber FE, Magaziner JS, Feng R, Carson JL. Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture (REGAIN): protocol for a pragmatic, international multicentre trial. *BMJ Open*. 2016;6(11):e013473.
 83. Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, et al. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *Jama*. 2022;327(1):50–8.
 84. Neuman MD, Feng R, Carson JL, Gaskins LJ, Dillane D, Sessler DI, et al. Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2025–35.
 85. Vail EA, Feng R, Sieber F, Carson JL, Ellenberg SS, Magaziner J, et al. Long-term Outcomes with Spinal versus General Anesthesia for Hip Fracture Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2024;140(3):375–86.
 86. Schwenk ES, McCartney CJ. General anesthesia is an acceptable choice for hip fracture surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2023;48(8):428–9.
 87. Poeran J, Giannakis P, Wang J, Cozowicz C, Stone A, Gerner P, et al. OP23 Did the REGAIN and RAGA trials impact use of neuraxial anesthesia among surgical hip fracture patients? -An observational study using US claims data. *Reg Anesth Pain Med*. 2025;50(Suppl 1):A16–A7.
 88. Khan IA, Noman R, Markatia N, Castro G, Rodriguez de la Vega P, Ruiz-Pelaez J. Comparing the Effects of General Versus Regional Anesthesia on Postoperative Mortality in Total and Partial Hip Arthroplasty. *Cureus*. 2021;13(1):e12462.
 89. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(10):3017.

90. Knio Z, Clancy Pr, Zuo Z. Effect of spinal versus general anesthesia on thirty-day outcomes following total hip arthroplasty: A matched-pair cohort analysis. *J Clin Anesth.* 2023;87:111100.
91. Stone AB, Poeran J, Memtsoudis SG. There remains a role for neuraxial anesthesia for hip fracture surgery in the post-REGAIN era. *Reg Anesth Pain Med.* 2023;48(8):430–2.
92. Weinstein ER, Boyer RB, White RS, Weinberg RY, Lurie JM, Salvatierra N, et al. Improved outcomes for spinal versus general anesthesia for hip fracture surgery: a retrospective cohort study of the National Surgical Quality Improvement Program. *Reg Anesth Pain Med.* 2024;49(1):4–9.
93. Wajahat H, Jia A, Syed A, Zeshan H, Adnan A, Malika. Neuraxial Anesthesia Vs General Anesthesia for Hip Fracture: Outcomes in Elderly, Ortho Center. *J Health Wellness Community Res.* 2026;4(11):1–11.
94. Ye C, Shen J, Zhang C, Hu C. Impact of intraoperative dexmedetomidine on postoperative delirium and pro-inflammatory cytokine levels in elderly patients undergoing thoracolumbar compression fracture surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(18):e37931.
95. Li Y, Wang B, Zhang LL, He SF, Hu XW, Wong GT, et al. Dexmedetomidine Combined with General Anesthesia Provides Similar Intraoperative Stress Response Reduction When Compared with a Combined General and Epidural Anesthetic Technique. *Anesth Analg.* 2016;122(4):1202–10.
96. Zhang W, Wang D, Li S, Chen Y, Bi C. Effect of esketamine on postoperative delirium in general anesthesia patients undergoing elective surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):442.
97. Xu Q, Jiang H, Luo W, Xiao W, Lin X, Li N. Effects of preoperative oral carbohydrate on clinical outcomes of patients undergoing hip fracture surgery: a protocol for systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2025;15(9):e097738.
98. Deng Y, Fang Y, Li H, Chen J, An J, Qiao S, et al. A preoperative whey protein and glucose drink before hip fracture surgery in the aged improves symptomatic and metabolic recovery. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(2):234–8.
99. Hellström PM, Samuelsson B, Al-Ani AN, Hedström M. Normal gastric emptying time of a carbohydrate-rich drink in elderly patients with acute hip fracture: a pilot study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):23.
100. Pass B, Sieben D, Malek F, Hussmann B, Maek T, Aigner R, et al. Liberal intraoperative fluid management leads to increased complication rates in geriatric patients with hip fracture. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(6):2485–93.
101. Cai L, Chen C, Zhao X, Kang P. Tranexamic acid modulates the immune response in primary total hip arthroplasty: A retrospective study. *Asian J Surg.* 2024;47(1):752–3.
102. Choi YS, Kim TW, Chang MJ, Kang SB, Chang CB. Enhanced recovery after surgery for major orthopedic surgery: a narrative review. *Knee Surg Relat Res.* 2022;34(1):8.

103. Ishaku Z, Koshy DI, Adamu Bala M. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathways in Elective Total Joint Arthroplasty. *Cureus*. 2025;17(9):e91481.
104. Anger M, Valovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, Van de Velde M, et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(8):1082–97.
105. Perrone MA, Aimo A, Bernardini S, Clerico A. Natriuretic Peptides and Troponins to Predict Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Non-Cardiac Surgery. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9).
106. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):30.
107. Buzzard L, Schreiber M. Trauma-induced coagulopathy: What you need to know. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024;96(2):179–85.
108. de Ronde AJN, de Haan EM, van Rijckevorsel VM, Roukema GM, de Jong LM. Complication overview following hip fracture surgery: insights from a prospective multicenter cohort study. *Injury*. 2026;57(4):113107.
109. Goh EL, Lerner RG, Achten J, Parsons N, Griffin XL, Costa PML. Complications following hip fracture: Results from the World Hip Trauma Evaluation cohort study. *Injury*. 2020;51(6):1331–6.
110. Prieto-Alhambra D, Reyes C, Sainz MS, González-Macías J, Delgado LG, Bouzón CA, et al. In-hospital care, complications, and 4-month mortality following a hip or proximal femur fracture: the Spanish registry of osteoporotic femur fractures prospective cohort study. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):96.
111. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*. 2019;131(3):477–91.
112. Wang J, Zhao C, Yang B. Risk factors for early complications following arthroplasty in elderly patients with a femoral neck fracture. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2023;36(2):309–15.
113. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop*. 2014;5(4):402–11.
114. Shi H, Gao Y, Zhao W, Wang H, Wu X, Wang F, et al. Development of a prediction model for postoperative complications and economic burden analysis in older patients with hip fractures. *Heliyon*. 2023;9(10):e20342.
115. Bohl DD, Sershon RA, Saltzman BM, Darrith B, Della Valle CJ. Incidence, Risk Factors, and Clinical Implications of Pneumonia After Surgery for Geriatric Hip Fracture. *J Arthroplasty*. 2018;33(5):1552–6.e1.
116. Yao W, Sun X, Tang W, Wang W, Lv Q, Ding W. Risk factors for hospital-acquired pneumonia in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(10):e35773.
117. Gatz M, Horst K, Hildebrand F. Treatment of proximal femoral fractures : Principles, tips and tricks. *Unfallchirurgie (Heidelb)*. 2024;127(5):335 – 42.
118. Hansson S, Bülow E, Garland A, Kärrholm J, Rogmark C. More hip complications after total hip arthroplasty than after hemi-arthroplasty as hip fracture treatment: analysis of 5,815 matched pairs in the Swedish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2020;91(2):133–8.

119. Zhang B, Wang J, Wen P, Wu Y, Guo J, Wang Y, et al. The association between hemoglobin at admission and mortality of older patients with hip fracture: a mean 3-year follow-up cohort study. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(2):275 – 84.
120. Beverina I, Aloni A, Brando B. Impact of gender parity on preoperative anaemia prevalence and Patient Blood Management practice. *Blood Transfus.* 2021;19(5):396 – 402.
121. Johansen A, Tsang C, Boulton C, Wakeman R, Moppett I. Understanding mortality rates after hip fracture repair using ASA physical status in the National Hip Fracture Database. *Anaesthesia.* 2017;72(8):961–6.
122. National Hip Fracture Database. The 2025 National Hip Fracture Database report on 2024. Room for improvement: hip fracture care in 2024. London: Royal College of Physicians; 2025.
123. Uzel K, Birinci M, Hakyemez Ö S, Bostanci B, Bingöl İ, Öktem U, et al. Comparison of Hemiarthroplasty, total hip arthroplasty, and internal fixation for hip fractures in patients over eighty years of age: factors affecting mortality: a nationwide cohort study of fifty three thousand, four hundred and ninety five patients from Türkiye. *Int Orthop.* 2025.
124. Ha YC, Cha Y, Yoo JI, Lee J, Lee YK, Koo KH. Effect of Dementia on Postoperative Mortality in Elderly Patients with Hip Fracture. *J Korean Med Sci.* 2021;36(38):e238.
125. Petersen JD, Siersma VD, Wehberg S, Nielsen CT, Viberg B, Waldorff FB. Clinical management of hip fractures in elderly patients with dementia and postoperative 30-day mortality: A population-based cohort study. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01823.
126. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17–32.
127. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826–924.
128. Lowe MJ, Lightfoot NJ. The prognostic implication of perioperative cardiac enzyme elevation in patients with fractured neck of femur: A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2020;51(2):164–73.
129. Balta O, Altınayak H, Gürler Balta M, Astan S, Uçar C, Kurnaz R, et al. Can C-reactive protein-based biomarkers be used as predictive of 30-day mortality in elderly hip fractures? A retrospective study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28(6):849–56.
130. Kolhe SN, Holleyman R, Chaplin A, Langford S, Reed MR, Witham MD, et al. Association between markers of inflammation and outcomes after hip fracture surgery: analysis of routinely collected electronic healthcare data. *BMC Geriatr.* 2025;25(1):274.
131. Chua JY, Yeh KT, Lee RP, Wu WT. Combining GNRI and CLR index predicts outcome following hip fracture surgery. *J Bone Miner Metab.* 2026;44(1):49–57.

132. Covino M, Bocchino G, Bocchi MB, Barbieri C, Simeoni B, Gasbarrini A, et al. FPG Score: A Rapid Admission-Based Tool for Predicting In-Hospital Mortality in Elderly Hip Fracture Patients. *Orthop Surg.* 2025;17(7):2057–67.
133. Vetrugno L, Boero E, Bignami E, Cortegiani A, Raineri SM, Spadaro S, et al. Association between preoperative evaluation with lung ultrasound and outcome in frail elderly patients undergoing orthopedic surgery for hip fractures: study protocol for an Italian multicenter observational prospective study (LUSHIP). *Ultrasound J.* 2021;13(1):30.
134. Hong SJ, Smilowitz NR. Perioperative Cardiovascular Outcomes and Risk Assessment in Older Adults for Noncardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep.* 2025;15(1).
135. Vesterager JD, Madsen M, Hjelholt TJ, Kristensen PK, Pedersen AB. Prediction Ability of Charlson, Elixhauser, and Rx-Risk Comorbidity Indices for Mortality in Patients with Hip Fracture. A Danish Population-Based Cohort Study from 2014 - 2018. *Clin Epidemiol.* 2022;14:275–87.
136. Haugan K, Klaksvik J, Foss OA. 30-day mortality in patients after hip fracture surgery: A comparison of the Charlson Comorbidity Index score and ASA score used in two prediction models. *Injury.* 2021;52(8):2379–83.
137. American Society of Anesthesiologists. American Society of Anesthesiologists Statement on ASA Physical Status Classification System. *Anesthesiology Open.* 2026;1(1):e0002.
138. Li G, Walco JP, Mueller DA, Wanderer JP, Freundlich RE. Reliability of the ASA Physical Status Classification System in Predicting Surgical Morbidity: a Retrospective Analysis. *J Med Syst.* 2021;45(9):83.
139. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
140. Miettinen SSA, Savolainen S, Kröger H. Charlson comorbidity index predicts the 10-year survivorship of the operatively treated hip fracture patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023;33(4):1141–8.
141. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care.* 2009;47(6):626–33.
142. Menendez ME, Neuhaus V, van Dijk CN, Ring D. The Elixhauser comorbidity method outperforms the Charlson index in predicting inpatient death after orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(9):2878–86.
143. Varady NH, Gillinov SM, Yeung CM, Rudisill SS, Chen AF. The Charlson and Elixhauser Scores Outperform the American Society of Anesthesiologists Score in Assessing 1-year Mortality Risk After Hip Fracture Surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(9):1970–9.
144. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bmj.* 2007;335(7624):806–8.
145. Dawe H. Modernising Hip Fracture Anaesthesia. *Open Orthop J.* 2017;11:1190–9.

146. Haddad BI, Hamdan M, Alshrouf MA, Alzubi A, Khirsheh A, Al-Oleimat A, et al. Preoperative hemoglobin levels and mortality outcomes after hip fracture patients. *BMC Surg.* 2023;23(1):266.
147. Zhang YM, Li K, Cao WW, Chen SH, Zhang BF. The Effect of Hematocrit on All-Cause Mortality in Geriatric Patients with Hip Fractures: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2023;12(5).
148. Bhaskar D, Parker MJ. Haematological indices as surrogate markers of factors affecting mortality after hip fracture. *Injury.* 2011;42(2):178–82.
149. Kumar D, Mbako AN, Riddick A, Patil S, Williams P. On admission haemoglobin in patients with hip fracture. *Injury.* 2011;42(2):167–70.
150. Librero J, Peiró S, Leutscher E, Merlo J, Bernal-Delgado E, Ridao M, et al. Timing of surgery for hip fracture and in-hospital mortality: a retrospective population-based cohort study in the Spanish National Health System. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:15.
151. Yombi JC, Putineanu DC, Cornu O, Lavand'homme P, Cornette P, Castanares-Zapatero D. Low haemoglobin at admission is associated with mortality after hip fractures in elderly patients. *Bone Joint J.* 2019;101-b(9):1122–8.
152. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev.* 2014;28(2):41–7.
153. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:58s–69s.
154. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113(2):482–95.
155. Thakrar SV, Clevenger B, Mallett S. Patient blood management and perioperative anaemia. *BJA Education.* 2016;17(1):28–34.
156. Gregersen M, Damsgaard EM, Borris LC. Blood transfusion and risk of infection in frail elderly after hip fracture surgery: the TRIFE randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(6):1031–8.
157. Gregersen M. Postoperative red blood cell transfusion strategy in frail anemic elderly with hip fracture. A randomized controlled trial. *Dan Med J.* 2016;63(4).
158. Manosroi W, Atthakomol P, Isaradech N, Phinyo P, Vaseenon T. Preoperative Correction of Low Hemoglobin Levels Can Reduce 1-Year All-Cause Mortality in Osteoporotic Hip Fracture Patients: A Retrospective Observational Study. *Clin Interv Aging.* 2022;17:165–73.
159. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, et al. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion.* 2003;43(10):1358–65.
160. Kamiloski V, Kasapinova K. Analysis of the Hemoglobin Level Drop in Patients with Hip Fracture After Admission. *Acta Clin Croat.* 2017;56(4):645–9.
161. Gupta P, Kang KK, Pasternack JB, Klein E, Feerman DE. Perioperative Transfusion Associated With Increased Morbidity and Mortality in Geriatric Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2021;12:21514593211015118.

162. Goobie SM, DiNardo JA, Faraoni D. Relationship between transfusion volume and outcomes in children undergoing noncardiac surgery. *Transfusion*. 2016;56(10):2487–94.
163. Chang WK, Tai YH, Lin SP, Wu HL, Chan MY, Chang KY. Perioperative blood transfusions are not associated with overall survival in elderly patients receiving surgery for fractured hips. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(10):787–90.
164. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd011305.
165. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D, Michaelsson K, Pettersson-Kymmer U, Ahmed LA, et al. Education, marital status, and risk of hip fractures in older men and women: the CHANCES project. *Osteoporos Int*. 2015;26(6):1733–46.
166. Longo UG, Viganò M, de Girolamo L, Banfi G, Salvatore G, Denaro V. Epidemiology and Management of Proximal Femoral Fractures in Italy between 2001 and 2016 in Older Adults: Analysis of the National Discharge Registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24).
167. Lloyd R, Baker G, MacDonald J, Thompson NW. Co-morbidities in Patients with a Hip Fracture. *Ulster Med J*. 2019;88(3):162–6.
168. Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, Carrasco A, Cheville JC, Thompson RH, et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2013;190(1):55–60.
169. Penfold CM, Whitehouse MR, Blom AW, Judge A, Wilkinson JM, Sayers A. A comparison of comorbidity measures for predicting mortality after elective hip and knee replacement: A cohort study of data from the National Joint Registry in England and Wales. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255602.
170. Kim CG, Bae KS. A Comparison of the Charlson and Elixhauser Methods for Predicting Nursing Indicators in Gastrectomy with Gastric Cancer Patients. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13).
171. Cafaro T, Simard C, Tagalakakis V, Koolian M. Delayed time to emergency hip surgery in patients taking oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2019;184:110–4.
172. Schoeneberg C. Current Management of Hip Fracture. *Medicina (Kaunas)*. 2022;59(1).
173. Wall PV, Mitchell BC, Ta CN, Kent WT. Review of perioperative outcomes and management of hip fracture patients on direct oral anticoagulants. *EFORT Open Rev*. 2023;8(7):561–71.
174. Fenwick A. Anticoagulants and fracture morphology have a significant influence on total blood loss after proximal femur fracture. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2023;49(1):173–9.
175. Smektala R, Endres HG, Dasch B, Maier C, Trampisch HJ, Bonnaire F, et al. The effect of time-to-surgery on outcome in elderly patients with proximal femoral fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:171.

176. Lizaur-Utrilla A, Martinez-Mendez D, Collados-Maestre I, Miralles-Muñoz FA, Marco-Gomez L, Lopez-Prats FA. Early surgery within 2 days for hip fracture is not reliable as healthcare quality indicator. *Injury*. 2016;47(7):1530–5.
177. Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN, Courpas GE, Weller JF, Wu CL. Does neuraxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2006;18(6):427–35.
178. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1251–3.
179. Adamson JW. Renal disease and anemia in the elderly. *Semin Hematol*. 2008;45(4):235–41.
180. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev*. 2010;24(1):39–47.
181. Kwaan HC. Infection and anemia. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(1):40–4.
182. Wu CY, Tsai CF, Hsu YH, Yang HY. Exploring mortality risk factors and specific causes of death within 30 days after hip fracture hospitalization. *Sci Rep*. 2024;14(1):27544.
183. de Haan E, Roukema GR, van Rijckevorsel V, Kuijper TM, de Jong L. Risk Factors for 30-Days Mortality After Proximal Femoral Fracture Surgery, a Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2024;19:539–49.
184. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
185. Dong X, Zhang X, Hu F, Yang S, Hong Z, Geng Q. Association of frailty with adverse outcomes in surgically treated geriatric patients with hip fracture: A meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One*. 2024;19(6):e0305706.
186. Šarić Jadrijević A, Bego A, Lojpur B, Poljak D, Žaja M, Matas J, et al. Admission Hemoglobin Associated with Increased Mortality in Hip Fracture Surgical Patients: An Observational Study. *Biomedicines*. 2024;12(9).
187. Tian P, Yang Y, He T, Wang L, Zhang Q, Cai Y. Impact of frailty on postoperative complications in older adults after hip fracture: a systematic review of observational studies. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1667462.
188. Gao YC, Zhang YW, Shi L, Gao W, Li YJ, Chen H, et al. What are Risk Factors of Postoperative Pneumonia in Geriatric Individuals after Hip Fracture Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop Surg*. 2023;15(1):38–52.
189. Katsanos S, Sioutis S, Reppas L, Mitsiokapa E, Tsatsaragkou A, Mastrokalos D, et al. What do hip fracture patients die from? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023;33(4):751–7.
190. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *Bmj*. 2010;340:b5087.
191. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613–9.
192. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925–31.

193. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Bmj*. 2015;350:g7594.
194. Simunovic N, Devereaux PJ, Bhandari M. Surgery for hip fractures: Does surgical delay affect outcomes? *Indian J Orthop*. 2011;45(1):27–32.
195. Cicvarić T, Bencević-Striehl H, Juretić I, Marinović M, Grzalja N, Ostrić M. Hip fractures in elderly--ten years analysis. *Coll Antropol*. 2010;34 Suppl 2:199–204.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Ana Šarić Jadrijević

Adresa: Livanjska 6A, Solin, Hrvatska

Telefon: +385981788627

Elektronička pošta: ana_saric@yahoo.com, ana.saric@kbsplit.hr

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 19. svibnja 1981.

IZOBRAZBA

1999. –2011. Studijski program Medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2014. –2020. Specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, Klinički bolnički centar Split

2013. –2026. Doktorski studij Biologija novotvorina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Tečajevi i radionice

Temeljne i opće kliničke vještine, Poslijediplomski tečaj II. kategorije, Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet, 2011.

Airway Workshop, The fifth Sarajevo Anesthesia Forum, 2013.

Tečaj naprednih mjera oživljavanja, ALS u Hotelu Zagreb, Split, Hrvatska, 2014.

Tečaj naprednih mjera oživljavanja djece, APLS u Splitu, Hrvatska, 2014.

Generički tečaj za instruktore - GIC u Manchesteru, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2015.

Generički tečaj za instruktore - GIC u Kabinetu vještina, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska, 2015.

Prikaz suvremenih tehnologija ventilacije u anesteziji: anestezija sa niskim protocima svježih plinova, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2015.

Kontroverze u opstetričkoj anesteziji i analgeziji, Tečaj 1. kategorije, KBC Zagreb, 2017.

Dani koagulacije, novosti u anesteziologiji i intenzivnoj medicini, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2018.

Tečaj mehaničke ventilacije, Dubrovnik, 2018.

Dijagnostika i pristup krvotoku uz pomoć ultrazvuka, Rijeka, 2024.

Regionalna anestezija pod kontrolom ultrazvuka, Rijeka, 2024.

38. ESRA Radionica regionalne anestezije na kadaverima, Innsbruck, Austria, 2025.

Observership

Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Tirol kliniken,
Universitätskliniken Innsbruck, Innsbruck 2025.

RADNO ISKUSTVO

Obvezan pripravnički staž u DZ Splitsko-dalmatinske županije, 2012. –2013.

Liječnica zaposlena na određeno vrijeme u raznim ordinacijama obiteljske medicine/
opće medicine/ pedijatrije, 2013. –2014.

Liječnica, Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, 2014.

Specijalizantica anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, Klinički
bolnički centar Split, 2014. –2020.

Instruktor *European Resuscitation Council*, ERC, 2015. –

Instruktor *Advance paediatric life support*, APLS, 2016. –

Specijalistica anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, Klinički bolnički
centar Split, 2020. –

NASTAVNA DJELATNOST

Naslovni asistent, Katedra Kliničke vještine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
2016. –

Vanjski suradnik na katedri Anesteziologija i intenzivna medicina, Studija Medicine i
Dentalne medicine, Medicinski fakultet Split, Sveučilišta u Splitu, 2016. –

Vanjski suradnik na predmetu Klinička praksa utemeljena na dokazima, Odsjeka za
sestrinstvo, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, 2020. –

BIBLIOGRAFIJA

Radovi objavljeni u časopisima

Šarić A, Mihovilović A, Aličić D, Ardalić Ž, Bratanić A, Lojpur M. Percutaneous
endoscopic gastrostomy (PEG): a four-year clinical experience at Split University
hospital center. *Acta Clin Croat.* 2012; 60(2):1-158.

Šarić Jadrijev A, Bego A, Lojpur B, Poljak D, Žaja M, Matas J, Pivalica B, Stojanović Stipić S, Čapkun V, Vukojević K, et al. Admission hemoglobin associated with increased mortality in hip fracture surgical patients: an observational study. *Biomedicines*. 2024; 12(9):2041. doi: 10.3390/biomedicines12092041

Jadrijev AŠ, Mitar AM, Bego A, Jukica M, Lojpur B, Poljak D, et al. Thirty-Day Mortality After Hip Fracture Surgery: Association with In-Hospital Adverse Events and Comparative Performance of Comorbidity Indices. *Healthcare*. 2026; 14(13):1870. doi: 10.3390/healthcare14131870

Radovi na kongresima

Kuzmanić M, Janjić N, Petric D, Rumboldt M, Šarić A, Bošnjak I. ACTS confirm that patients with asthma can judge their status more accurately than doctors. 16. WONCA Europe Conference, Family Medicine in the future - Blending Health and Cultures, Malaga, 2010. – prezentacija postera

Šarić A, Šimunović VJ, Mihovilović A, Rakić M. New paradigm of clinical skills teaching as an answer to existing inadequate airway management skills. 1. hrvatski kongres za održavanje dišnog puta s međunarodnim učešćem u Zagrebu, 2012. godine – oralna prezentacija

Šarić A. Clinical skills training in laboratory: a possible answer to the inadequate airway management. Scientific Congress of the European Resuscitation Council (ERC) u Beču, 2012. godine – prezentacija postera

Šarić A, Lojpur M, Šimunović VJ, Rakić M. Incidence of ventilator-associated pneumonia in the ICU of Split Clinical Hospital Center: A Retrospective Study. 5. Sarajevo anestezijski forum, 2013. – oralna prezentacija

Sarić A, Kljaković Gaspic T, Frankić M, Carev M, Karanović N. Jaundice in ICU patient with neurotrauma: Is vancomycin to blame? 8th Croatian-European-American Anesthesiology Conference, Plitvice 2019. – prezentacija postera

Šarić A, Mihovilović A, Aličić D, Ardalić Ž, Bratanić A, Lojpur M. Perkutana endoskopska gastrostoma (PEG): 4-godišnje kliničko iskustvo u Kliničkom bolničkom centru Split. 9. Kongres Hrvatskog gastroenterološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, 2021. - predavanje

Dropulic N, Erceg D, Lozancic T, Sarić A, Šiljić A, Vukovic Ig, Vukovic Iv. Regional anesthesia for clavicular fracture - baby steps in University Hospital Split (10th Croatian - European - American Anesthesiology Conference, Sv. Martin na Muri, 2021.) – online prezentacija

Mimica A , Šarić Jadrijev A, Lozo M, Knežević J, Bekavac J, Delić N, Kljaković-Gašpić T. Regional anaesthesia in a surgical patient with severe pulmonary hypertension: a case report. 42. ESRA godišnji kongres, Oslo, 2025. – prihvaćeno kao prikazani poster

Poglavlja u knjizi

Šimunović VJ, Rakić M, Malički M, Orlandini R, Šarić A. Osnovni postupci oživljavanja u hitnim stanjima. Upute za uporabu interaktivnog računalnog programa. U: Šimunović, Vladimir J., urednik. Temeljne i opće kliničke vještine. Charleston, S.C., USA: CreateSpace Independent Publishing Platform, 2013.

Rakić M, Jurić V, Jurčević P, Maleš I, Šarić A. Dišni put i disanje. U: Šimunović, Vladimir J., urednik. Temeljne i opće kliničke vještine. Charleston, S.C., USA: CreateSpace Independent Publishing Platform, 2013.

Kopić J, Šarić Jadrijev A. Ozljeđe električnom strujom. U: Meštrović J, urednik. Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.

Kopić J, Šarić Jadrijev A. Electrical injuries. In: Meštrović J et al., editors. Pediatric Emergencies. Zagreb: Medicinska naklada; 2025.

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (Cambridge Assessment English, Certificate in Advanced English, Council of Europe Level C2)

Njemački jezik (Goethe – Institut Zertifikat Deutsch in 2000. - B2)

OSTALE AKTIVNOSTI

Članstva

Hrvatska liječnička komora, HLK

Hrvatsko udruženje bolničkih liječnika, HUBOL

Hrvatski liječnički sindikat, HLS

Europsko društvo za regionalnu anesteziju i terapiju boli, ESRA

Projekti

Volonerski rad u Udruzi Klub žena liječenih na dojci (2005. – 2007.).

Rad u Udruzi “BODY centar – PILATESOM DO ZDRAVLJA” (završni ispit za body instruktora položen 2008. u Kineziološkom učilištu, Jurkovićeve 19, Zagreb).

Dodjeljena zahvalnica od strane Kliničkog bolničkog centra Split 26.05.2020. za doprinos u radu Respiratorno - intenzivističkog centra KBCa Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19.

Sudjelovanje u provedbi Aktivnost 1 - Stručno usavršavanje u vertikalnim područjima i Aktivnosti 2 - Promocija Centra kroz kampanju za širenje zdravih navika, unutar Grupe 3 Razvoj i provedba stručnog usavršavanja i provedbe RCK, u okviru projekta MEDICINSKA+: Unaprjeđenje rada Medicinske škole Ante Kuzmanića Zadar - regionalnog centra kompetentnosti u sektoru zdravstva referente oznake UP.03.3.1.04.0016. (2023.).

Sudjelovanje kao instruktor na radionicama Bluesun hotel Soline u Brelima u sklopu edukativnog EU projekta Hrvatske liječničke komore „Kontinuirano stručno usavršavanje liječnika opće/ obiteljske medicine“ (lipanj, rujanj, listopad, studeni 2023.).

13. DODATAK

PRILOG 1. ASA klasifikacija fizičkog statusa bolesnika (engl. *American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*, ASA PS klasifikacija)

ASA PS kategorija	Opis fizičkog statusa	Primjeri
ASA PS 1	Normalan, zdrav bolesnik	zdrav, nepušač, ne konzumira alkohol ili konzumira minimalno.
ASA PS 2	Bolesnik s blagom sistemskom bolešću, bez značajnih funkcionalnih ograničenja	kontrolirana hipertenzija, šećerna bolest bez komplikacija, blaga bolest pluća, pušač, pretilost ($30 < \text{BMI} < 40$).
ASA PS 3	Bolesnik s teškom sistemskom bolešću koja uzrokuje značajna funkcionalna ograničenja	slabo kontrolirana hipertenzija ili dijabetes, KOPB, morbidna pretilost ($\text{BMI} \geq 40$), preboljeli infarkt miokarda (>3 mjeseca), ciroza jetre.
ASA PS 4	Bolesnik s teškom sistemskom bolešću koja stalno ugrožava život	nedavni infarkt miokarda (<3 mjeseca), nedavni moždani udar, nestabilna angina, uznapredovala bubrežna disfunkcija ili zatajenje srca.
ASA PS 5	Moribundan bolesnik za kojeg se ne očekuje da će preživjeti bez operacije	ruptura aneurizme aorte, teška trauma, masivno intracranialno krvarenje.
ASA PS 6	Proglašena moždana smrt bolesnika čiji se organi uzimaju za darivanje	Osoba s potvrđenom moždanom smrću za eksplantaciju organa.

Oznaka "E" (*Emergency*) dodaje se svakoj ASA kategoriji ako se radi o hitnom operativnom zahvatu (npr. ASA 3 E).

PRILOG 2. Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index*, CCI)

Bodovi	Kliničko stanje / Komorbiditet
0 bodova	<50 godina
1 bod	50–59 godina
2 boda	60–69 godina
3 boda	70–79 godina
4 boda	≥80 godina
1 bod	Infarkt miokarda Zatajenje srca Periferna vaskularna bolest Cerebrovaskularna bolest (bez sekvela ili s blagim sekvelama) Demencija Kronična plućna bolest (KOPB, astma) Bolest vezivnog tkiva/ Reumatska bolest Peptički ulkus Blaga bolest jetre (bez portalne hipertenzije) Šećerna bolest (bez <i>end-organ</i> oštećenja)
2 boda	Hemiplegija ili paraplegija Umjerena ili teška bolest bubrega (npr. eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² , serumski kreatinin > 265 µmol/L ili dijaliza) Šećerna bolest s oštećenjem ciljnih organa (retinopatija, neuropatija, nefropatija) Solidni tumor (lokalizirani, bez metastaza) Leukemija Limfom
3 boda	Umjerena ili teška bolest jetre (npr. ciroza s portalnom hipertenzijom ili varikozitetima)
6 bodova	Metastatski solidni tumor SIDA/ HIV infekcija

PRILOG 3. Elixhauserov indeks komorbiditeta (engl. *Elixhauser Comorbidity Index*, ECI)

Kategorija	Kliničko stanje / Komorbiditet
Kardiovaskularni sustav	Zastojno zatajenje srca Srčane aritmije Bolest srčanih zalistaka Plućna cirkulacijska bolest Periferna vaskularna bolest Hipertenzija (nekomplikirana) Hipertenzija (komplikirana)
Neurološki sustav	Paraliza/ Hemiplegija Drugi neurološki poremećaji
Dišni sustav	Kronična plućna bolest (KOPB, astma)
Endokrini i metabolički sustav	Šećerna bolest (nekomplikirana) Šećerna bolest (komplikirana) Hipotireoza Poremećaji elektrolita i tekućine
Bubrežni i probavni sustav	Zatajenje bubrega Bolest jetre Peptički ulkus (bez krvarenja)
Imunološki i infektivni sustav	SIDA/ HIV Reumatska bolest/ Kolagenoze
Onkologija i hematologija	Limfom Metastatski karcinom Solidni tumor bez metastaza Koagulopatija Anemija zbog gubitka krvi Nedostatna anemija
Psihijatrijski poremećaji i ovisnosti	Depresija Zloupotreba alkohola Zloupotreba droga Psihoze
Nutritivni i ostali statusi	Gubitak tjelesne težine/ Malnutricija Pretilost

Za izračun jedinstvenog ECI boda najčešće se koristi van Walraven sustav ponderiranja (ili *Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ* sustav), gdje određena stanja nosi pozitivne ili negativne bodove ovisno o njihovom utjecaju na mortalitet (raspon bodova od –19 do +89).