

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Jovana R. Stanisavljević

**UTICAJ NUTRITIVNE TERAPIJE NA
KLINIČKI ISHOD BOLESNIKA SA TEŠKOM
TRAUMOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Jovana R. Stanisavljević

**EFFECT OF NUTRITIONAL THERAPY ON
THE CLINICAL OUTCOME OF PATIENTS
WITH SEVERE TRAUMA**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2026.

Mentor 1:

Prof. dr Bojan Jovanović,
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Mentor 2:

Doc. dr Dušan Micić
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Ivan Palibrk,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Predsednik komisije

Prof. dr Nebojša Lađević
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Dejan Marković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Jelena Veličković
Medicinski fakultet u Univerziteta Beogradu

Prof. dr Biljana Mijović
Medicinski fakultet Istočno Sarajevo, Foča

Zahvaljujem se:

*Mentoru, **prof. dr Bojanu Jovanoviću**, na primerima koji su postavili temelje mog istraživačkog rada, kao i na viziji savremenog i aktuelnog. Njegov jedinstveni smisao za humor i pozitivan pristup bili su mi veliki oslonac u trenucima izazova. Mentoru, **doc. dr Dušanu Miciću**, na pomoći i podršci.*

*Članovima komisije, **prof. dr Ivanu Palibrku**, **prof. dr Nebojši Lađeviću**, **prof. dr Dejanu Markoviću**, **doc. dr Jeleni Veličković** i **prof. dr Biljani Mijović**, na ukazanom poverenju, stručnim komentarima i vremenu koje su posvetili evaluaciji ovog rada.*

***Dr Nikoli N. Gruboru**, na pomoći u obradi i tumačenju statističkih podataka, posvećenosti i iskrenom prijateljstvu koje je proisteklo iz naše saradnje.*

***Prof. dr Ljiljani Marković Denić**, na podršci tokom prvih koraka u izradi ove disertacije.*

***Prof. dr Vesni Bumbaširević**, na usmeravanju mog profesionalnog puta.*

Svim zaposlenima u jedinicama intenzivnog lečenja „A“ i „B“ Urgentnog centra, na pozitivnom stavu i entuzijazmu da zajedno doprinesemo boljoj ishrani kritično obolelih pacijenata, učimo i prepoznavamo njihove potrebe. Svim svojim kolegama anesteziolozima, na pomoći, kolegijalnosti i rečima podrške kada je to bilo najpotrebnije.

Svojoj porodici – roditeljima, bratu, supruhu i sinu – dugujem najveću zahvalnost.

Ovaj doktorat posvećujem Lazaru i Vukašinu.

Takodje se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: prof. dr Ivan Palibrk;
2. Prikupljanju podataka: Sergej Marijanović, kl. asist dr Sanja Ratković i Kl asist dr Marija Milenković;
3. Formalnoj analizi: dr Nikola N. Grubor;
4. Istraživanju: Sergej Marijanović, kl.asist dr Adi Hadžibegović, kl. asist dr Sanja Ratković i Kl asist dr Marija Milenković;
5. Metodologiji: kl.asist dr Adi Hadžibegović;
6. Superviziji: doc. dr Jelena Veličković, prof. dr Ivan Palibrk i doc. dr Mihailo Bezmarević;
7. Pisanju - originalni nacrt: doc. dr Mihailo Bezmarević;
8. Pisanju – recenzija i uređivanje: prof. dr Bojan Jovanović;

Uticaj nutritivne terapije na klinički ishod bolesnika sa teškom traumom

Sažetak

Teško traumatizovani pacijenti razvijaju izražen hipermetabolički i katabolički odgovor, koji dovodi do ubrzanog gubitka telesne i mišićne mase, narušavanja imunološke funkcije i povećanog rizika od komplikacija i smrtnog ishoda. U tom kontekstu, ishrana predstavlja ključnu komponentu intenzivnog lečenja, jer direktno utiče na metaboličke, imunološke i nutritivne procese i time doprinosi poboljšanju kliničkih ishoda. Međutim, postizanje adekvatnog energetskog i proteinskog unosa u ranoj fazi kritične bolesti često je otežano. Rana faza nakon teške traume predstavlja najkritičniji period sa izraženim metaboličkim oscilacijama i nepredvidivim energetskim zahtevima, dok su dokazi o optimalnom energetskom i proteinskom unosu u ovoj fazi ograničeni i neusaglašeni, posebno u odnosu na kliničke ishode.

Ciljevi ovog istraživanja bili su sagledavanje nutritivne prakse i protokola kod bolesnika sa teškom traumom tokom prvih deset dana boravka u jedinici intenzivnog lečenja i utvrđivanje veze između kumulativnog energetskog i proteinskog deficita ili suficita i kliničkih ishoda (razvoj bolničke infekcije, trajanje mehaničke ventilacije, mortalitet). Pored toga, cilj je bio određivanje prognostičkog značaja nutritivnih scoring sistema (NUTRIC, mNUTRIC i NUTRIC-S) u predikciji mortaliteta.

Prospektivna opservaciona studija sprovedena je u dve jedinice intenzivnog lečenja Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 01.11.2023. do 30.04.2025. godine i obuhvatila je 286 pacijenata sa teškom traumom (ISS >15). Pacijenti su praćeni do otpusta iz bolnice ili smrtnog ishoda, dok je u okviru nutritivne terapije detaljno praćen dnevni energetski i proteinski unos tokom prvih deset dana od prijema. Izračunate su ciljane energetske i proteinske potrebe, kumulativni nutritivni deficit ili suficit, kao i nutritivni skorovi na prijemu.

Prosečan energetski unos iznosio je 1227,5 kcal/dan (68,3% preporučenog), a prosečan unos proteina 79,0 g/dan (76,8% od predviđenog). Rana enteralna ishrana u prvih 48 sati sprovedena je kod 28,0% bolesnika, a energetski i proteinski unosi su se postepeno povećavali tokom prvih deset dana od prijema. Veći kumulativni energetski i proteinski deficit bio je povezan sa većom učestalošću nozokomijalnih infekcija, dužim trajanjem mehaničke ventilacije i višim mortalitetom. Veće dnevne energetske varijacije i izraženiji početni deficit dodatno su produžili trajanje mehaničke ventilacije. Najčešći razlozi prekida nutritivne terapije bili su operativni zahvati, odvajanje od mehaničke ventilacije, gastrointestinalna intolerancija i dijagnostičke procedure. Svi analizirani nutritivni scoring sistemi pokazali su dobru prediktivnu vrednost za mortalitet.

Postepeno dostizanje nutritivnih ciljeva, uz izbegavanje prekomernog i produženog deficita u skladu sa poslednjim ESPEN (2023) preporukama, ključno je za optimizaciju ishoda kod pacijenata sa teškom traumom. Najniži rizik od mortaliteta zabeležen je kod pacijenata sa unosom između 70% i 100% energetskih ciljeva, pa rezultati ove disertacije naglašavaju značaj strategije „protektivne“ i „ciljane“ ishrane.

Ključne reči: klinička ishrana, teška trauma, NUTRIC skor, intenzivna terapija, kritična bolest

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj: _____

Effect of nutritional therapy on the clinical outcome of patients with severe trauma

Summary

Severely injured patients develop a pronounced hypermetabolic and catabolic response, leading to rapid loss of body and muscle mass, impaired immune function, and an increased risk of complications and mortality. In this context, nutrition represents a key component of intensive care, as it directly affects metabolic, immunological, and nutritional processes, thereby contributing to improved clinical outcomes. However, achieving adequate energy and protein intake in the early phase of critical illness is often challenging. The early phase following severe trauma represents the most critical period, characterized by marked metabolic fluctuations and unpredictable energy requirements, while evidence regarding optimal energy and protein intake in this phase remains limited and inconsistent, particularly in relation to clinical outcomes.

The aims of this study were to evaluate nutritional practice and protocols in patients with severe trauma during the first ten days of intensive care unit stay, and to assess the association between cumulative energy and protein deficit or surplus and clinical outcomes (development of hospital-acquired infections, duration of mechanical ventilation, and mortality). In addition, the study aimed to determine the prognostic value of nutritional scoring systems (NUTRIC, mNUTRIC, and NUTRIC-S) in predicting mortality.

This prospective observational study was conducted in two intensive care units of the University Clinical Center of Serbia between November 1, 2023, and April 30, 2025, and included 286 patients with severe trauma (ISS >15). Patients were followed until hospital discharge or death, while daily energy and protein intake were carefully monitored during the first ten days after admission. Target energy and protein requirements, cumulative nutritional deficit or surplus, and nutritional scores at admission were calculated.

The mean energy intake was 1227.5 kcal/day (68.3% of the recommended), and the mean protein intake was 79.0 g/day (76.8% of the target). Early enteral nutrition within the first 48 hours was achieved in 28.0% of patients, while energy and protein intake gradually increased over the first ten days after admission. A higher cumulative energy and protein deficit was associated with a higher incidence of nosocomial infections, prolonged duration of mechanical ventilation, and increased mortality. Greater daily energy variability and a more pronounced initial deficit were additionally associated with prolonged mechanical ventilation. The most common reasons for interruption of nutritional therapy were surgical procedures, weaning from mechanical ventilation, gastrointestinal intolerance, and diagnostic procedures. All analyzed nutritional scoring systems demonstrated good predictive value for mortality.

Gradual achievement of nutritional targets, while avoiding excessive and prolonged deficits in accordance with the latest ESPEN (2023) recommendations, is essential for optimizing outcomes in patients with severe trauma. The lowest mortality risk was observed in patients with an intake between 70% and 100% of energy targets, highlighting the importance of “protective” and “targeted” nutrition strategies.

Key words: clinical nutrition, severe trauma, NUTRIC score, intensive care, critical illness

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Epidemiology

UDK number: _____

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Istorijski razvoj kliničke ishrane u traumi.....	1
1.2. Teška trauma – definicija i epidemiološke karakteristike.....	1
1.2.1. Definicija teške traume	1
1.2.2. Definicija politraume	2
1.2.3. Epidemiološke karakteristike teške traume	3
1.3. Metabolički odgovor na tešku traumu	4
1.3.1. Akutna faza	4
1.3.2. Hronična faza.....	6
1.3.3. Faza rehabilitacije	6
1.4. Malnutricija u traumi.....	6
1.4.1. Definicija i epidemiologija malnutricije kod kritično obolelih	6
1.4.2. Etiologija malnutricije nakon traume	7
1.4.3. Posledice malnutricije.....	8
1.5. Klinička ishrana u traumi	10
1.5.1. Definicija i osnovni principi kliničke ishrane.....	10
1.5.2. Enteralna ishrana	11
1.5.3. Parenteralna ishrana.....	13
1.5.4. Nutritivne formule	14
1.6. Nutritivne strategije u traumi.....	15
1.6.1. Nutritivni skrining i procena.....	15
1.6.2. Određivanje energetske potrebe	16
1.6.3. Planiranje nutritivne terapije.....	22
1.7. Uloga kliničke ishrane u teškoj traumi	23
1.7.1. Uloga rane enteralne ishrane	24
1.7.2. Uloga imunonutricije	25
1.7.3. Uloga parenteralne ishrane i kombinovanih pristupa	27
1.8. Epidemiološke metode u praćenju nutritivnih ishoda.....	28
1.8.1. Značaj standardizacije indikatora nutritivnog statusa.....	29
1.8.2. Uloga multicentričnih i longitudinalnih studija u oblikovanju smernica	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	30
3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA.....	31
3.1. Dizajn studije.....	31
3.2. Primena upitnika na prijemu.....	31
3.3. Nutritivni upitnici i kalkulacije	32
3.3.1. Tabele nutritivnih skrining skorova	32

3.4. Praćenje pacijenata tokom hospitalizacije	35
3.5. Procena ishoda lečenja.....	35
3.5.1. Dijagnoza bolničkih infekcija.....	35
3.5.2. Dijagnoza PICS sindroma.....	36
3.6. Statistička analiza	37
4. REZULTATI.....	39
4.1. DESKRIPCIIJA POPULACIJE.....	39
4.1.1. Sociodemografski profil ispitanika	39
4.1.2. Kliničke karakteristike na prijemu u JIL	41
4.1.3. Distribucija povreda prema vrsti i mehanizmu nastanka.....	42
4.1.4. Nutritivni status pacijenata na prijemu u JIL.....	44
4.2. Kalorijski i proteinski unos	46
4.2.1. Karakteristike i tok nutritivne terapije	47
4.2.2. Razlozi prekida ishrane i komplikacije.....	52
4.3. Klinički ishodi.....	53
4.3.1. Ishrana i razvoj nozokomijalne infekcije.....	56
4.3.2. Ishrana i trajanje mehaničke ventilacije	58
4.3.3. Sindrom perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma (PICS)	59
4.3.4. Ishrana i dužina lečenja	60
4.3.5. Ishrana i mortalitet.....	61
4.4. NUTRIC skor	65
5. DISKUSIJA.....	74
6. ZAKLJUČCI.....	84
7. LITERATURA.....	85

1. UVOD

1.1. Istorijski razvoj kliničke ishrane u traumi

Značaj ishrane u medicini prepoznat je i zabeležen još u petom veku pre nove ere. U biomedicinskim časopisima Hipokratova fraza „neka ti hrana bude lek, a lek neka ti bude hrana“ citira se bar jednom godišnje (1). Ipak, koncept hrane nije se mešao sa konceptom leka, iako je oduvek postojala svest o njenom uticaju na zdravlje i bolest.

Još u antičkim civilizacijama, u Egiptu, Indiji i Kini, opisani su najraniji pokušaji hranjenja bolesnika putem rektalnih klizmi sa vinom i mlekom, što se smatra najranijim oblicima veštačke ishrane (2). Tokom 17. i 18. veka, nakon otkrića cirkulacije krvi (William Harvey, 1628), započinju prvi naučni pokušaji veštačke ishrane, ali bez većeg napretka zbog nedovoljnog razumevanja nutritivnih potreba i nedostatka aseptičnih tehnika (2). U 20. veku, rad Cuthbertsona iz 1930-ih godina označio je prekretnicu u razumevanju metaboličkog odgovora na traumu kroz opis „faze oseke“ (šok, sniženi metabolički zahtevi) i „faze plime“ (katabolizma), što je postavilo temelje za racionalno planiranje nutritivne terapije kod teško povređenih pacijenata (2). Poseban doprinos razumevanju posledica gladovanja dala je *Minnesota Starvation Study* (1945), koja je pružila dragocene uvide u teške sistemske poremećaje i metaboličke promene tokom gubitka telesne mase i oporavka, značajne za dalji razvoj kliničke ishrane kritično obolelih (3).

Sredinom 20. veka razvijena je totalna parenteralna ishrana (engl. *total parenteral nutrition* - TPN), što je omogućilo dugotrajno intravensko hranjenje bolesnika koji ne mogu da koriste gastrointestinalni trakt. U narednim decenijama, naročito tokom 1980-ih i 1990-ih godina, studije su potvrdile prednosti enteralne ishrane (engl. *enteral nutrition* - EN) nad TPN kod teško povređenih pacijenata — u pogledu smanjene učestalosti infekcija, očuvanja integriteta creva i povoljnijeg imunološkog odgovora (4).

Od osnivanja Američkog udruženja za parenteralnu i enteralnu ishranu (engl. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ASPEN) 1975. godine i Evropskog udruženja (engl. *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - ESPEN) 1980. godine, kliničari se u vođenju nutritivne terapije oslanjaju na zvanične smernice o ishrani kritično obolelih (2,4). Iako je značaj ishrane prepoznat pre više milenijuma, tek krajem 20. veka usvaja se termin „nutritivna terapija“ i formira zasebna oblast intenzivne terapije posvećena kliničkoj ishrani.

Teško traumatizovanim pacijentima koji zahtevaju podršku vitalnih funkcija u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) neophodno je obezbediti adekvatnu nutritivnu terapiju. Bez nutritivne terapije, ovi bolesnici ne bi mogli da unose hranu nedeljama, pa čak i mesecima, što dovodi do kumulativnog energetskog deficita, gubitka mišićne mase i značajno lošije prognoze (5). Sa te tačke gledišta, iskustva iz *Minnesota Starvation Study* dobijaju savremeni značaj — jer i kod kritično obolelih pacijenata, metaboličke posledice dugotrajnog nutritivnog deficita predstavljaju ozbiljan rizik po ishod lečenja.

1.2. Teška trauma – definicija i epidemiološke karakteristike

1.2.1. Definicija teške traume

Prema definiciji koju je postavio Baker 1984. godine, a koja je usvojena od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO), trauma se definiše kao "telesno oštećenje na organskom nivou koje nastaje usled naglog izlaganja mehaničkoj, toplotnoj, električnoj, hemijskoj energiji ili zračenju, u intenzitetu koji prelazi prag fiziološke tolerancije organizma" (6). U kliničkom smislu, teška trauma predstavlja stanje nastalo ekstenzivnim oštećenjem i razaranjem tkiva, naročito vitalnih organa, koje dovodi do trajnih funkcionalnih poremećaja, invaliditeta ili smrtnog ishoda. Pored primarnih povreda, karakteriše je i razvoj sekundarnih oštećenja organa koji inicijalno nisu zahvaćeni traumom, usled

iscrpljivanja kompenzatornih mehanizama i razvoja sistemskog odgovora organizma. Tri ključne karakteristike teške traume su: (1) masivno razaranje vitalnih organa, (2) sekundarno, posttraumatsko oštećenje inicijalno neafektiranih organa usled dekompenzacije i (3) trajne sekvele koje uključuju funkcionalne poremećaje, organska oštećenja, invaliditet i povećan mortalitet. Baker i američki hirurzi – traumatolozi definisali su tešku traumatu kao skup povreda unutar jednog sistema, koji su klasifikovani kao multipli prelomi sa *Injury Severity Score* (ISS) od 15 ili više. *Injury Severity Score* je deskriptivna skala koja procenjuje težinu povreda prilikom prijema pacijenta. Ovaj skor se računa na osnovu *Abbreviated Injury Scale* (AIS). AIS se određuje na osnovu kliničkih i dijagnostičkih nalaza (uključujući radiološku i intraoperativnu evaluaciju), pri čemu se pojedinačne povrede klasifikuju prema stepenu anatomske lezije (npr. veličina i tip parenhimskih povreda organa na CT-u, prisustvo i obim intrakranijalnih hematoma, kao i karakter preloma – jednostavni, dislocirani ili multifragmentni), u skladu sa standardizovanim AIS priručnikom (7). Za izračunavanje ISS uzimaju se tri najteže povrede u tri različita telesna regiona (glava/vrat, grudni koš, abdomen, ekstremiteti, spoljašnje povrede), a zatim se njihove AIS vrednosti kvadriraju i sabiraju prema formuli:

$$ISS = AIS_1^2 + AIS_2^2 + AIS_3^2$$

Težina povreda se ocenjuje od 1 (najlakša povreda) do 5 (teška povreda sa neizvesnim preživljavanjem), dok se povreda ocenjena sa 6 smatra inkompatibilnom sa životom. Ova bodovna skala se kreće od 1 (laka povreda) do 75 (kritična povreda) (7). U praksi, vrednost ISS ≥ 15 najčešće se koristi kao prag za definisanje teške traume, dok se vrednosti $\geq 16-18$ često smatraju kriterijumom za životno ugrožavajuće stanje, a više vrednosti (npr. >25) ukazuju na izrazito visok rizik od smrtnog ishoda. Maksimalna vrednost od 75 automatski se dodeljuje ukoliko je bilo koja povreda ocenjena sa AIS = 6.

Ilustrativno, primena ISS može se prikazati kroz nekoliko kliničkih primera. Kod bolesnika sa kontuzijom pluća (AIS 3), frakturom femura (AIS 3) i lakšom povredom glave (AIS 2), ISS se izračunava kao zbir kvadrata vrednosti: $3^2 + 3^2 + 2^2 = 22$, što ovu povredu svrstava u kategoriju teške traume (ISS ≥ 15). U drugom primeru, kod pacijenta sa subduralnim hematomom (AIS 4), rupturom slezine (AIS 3) i frakturom rebra (AIS 2), ISS iznosi $4^2 + 3^2 + 2^2 = 29$, što ukazuje na visok rizik i kliničku sliku koja je tipična za tešku traumatu. Konačno, kod bolesnika sa teškom povredom mozga (AIS 5), rupturom jetre (AIS 4) i povredom grudnog koša (AIS 3), ISS se izračunava kao $5^2 + 4^2 + 3^2 = 50$, što predstavlja ekstremno tešku traumatu sa veoma visokim rizikom smrtnog ishoda.

1.2.2. Definicija politraume

Politrauma predstavlja istovremeno oštećenje više organskih sistema koje dovodi do gubitka homeostaze i pokretanja kompleksnog sistemskog odgovora organizma. Ovaj odgovor karakteriše izražena inflamatorna aktivacija, pre svega kroz razvoj SIRS-a (engl. *systemic inflammatory response syndrome*), koja može biti praćena kompenzatornim antiinflamatornim odgovorom (engl. *compensatory anti-inflammatory response syndrome*, CARS). Neravnoteža između proinflamatornih i antiinflamatornih mehanizama doprinosi razvoju organske disfunkcije i insuficijencije, uključujući multiplu organsku disfunkciju (engl. *multiple organ dysfunction syndrome*, MODS), što je jedan od glavnih uzroka povećanog mortaliteta kod ovih bolesnika.

Prema savremenoj, Berlinskoj definiciji, politrauma se definiše kao povreda koja uključuje najmanje dve telesne regije, pri čemu težina povrede prema AIS iznosi ≥ 3 uz prisustvo jednog ili više od sledećih fizioloških parametara: hipotenzija (sistolički pritisak ≤ 90 mmHg), poremećeno stanje svesti (Glazgov koma skor ≤ 8), acidoza (bazni ekscres ≤ -6), koagulopatija (INR $\geq 1,4$ ili aPTT ≥ 40 s), starost (≥ 70 godina) (8).

Klinički tok politraume karakteriše ne samo zbir anatomske povrede, već i njihova nelinearna interakcija sa sistemskim odgovorom organizma, pri čemu intenzitet inflamatorne reakcije i razvoj sekundarnih komplikacija, kao što su sepsa i MODS, značajno utiču na ishod lečenja. Zbog toga se

politrauma danas posmatra kao dinamičan sindrom u kome, pored inicijalnog oštećenja, ključnu ulogu imaju imunološki i metabolički mehanizmi koji određuju dalji tok bolesti i prognozu.

1.2.3. Epidemiološke karakteristike teške traume

Podaci Svetske zdravstvene organizacije (SZO) ističu da je trauma jedan od vodećih uzroka smrti i invaliditeta globalno, sa više od 4,4 miliona smrtnih ishoda godišnje, što čini oko 8% ukupnog svetskog mortaliteta (9). Trauma je vodeći uzrok smrti kod osoba mlađih od 40–45 godina i jedan od glavnih uzroka gubitka radne i životne sposobnosti u populaciji radno aktivnog stanovništva. Iako se ovi podaci odnose na ukupnu populaciju povreda, teška trauma (ISS >15) čini manji, ali klinički najznačajniji deo ovog opterećenja, sa nesrazmerno većim udelom u mortalitetu i dugoročnom invaliditetu. Najčešći uzroci teške traume su saobraćajne nesreće, padovi, povrede vatrenim oružjem i industrijske povrede (9).

Poseban epidemiološki značaj ima vremenska distribucija smrtnosti, koja tradicionalno pokazuje trimodalni obrazac: rani smrtni ishodi nastaju na mestu povrede ili tokom transporta usled teških povreda mozga i velikih krvnih sudova; drugi vrh javlja se tokom rane hospitalne faze, najčešće zbog hemoragijskog šoka i neurotraume; dok se kasni mortalitet povezuje sa razvojem sepse i multiorganske disfunkcije. Iako je zahvaljujući savremenim pristupima lečenju kasni mortalitet značajno smanjen, ove komplikacije i dalje predstavljaju važan uzrok nepovoljnog ishoda.

U Republici Srbiji, prema podacima Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“, u 2023. godini „povrede i trovanja“ činila su 2,9% svih smrtnih ishoda, dok je tokom prethodne decenije zabeležen pad stope mortaliteta od ovih uzroka sa 43,1 na 33,7 na 100 000 stanovnika (2014–2023). Za sve navedene godine mortalitet je bio viši kod muškaraca nego kod žena (10). Iako su dostupni podaci iz nacionalnih izveštaja značajni za praćenje ukupnog opterećenja povredama, u Srbiji ne postoji jedinstvena nacionalna studija niti registar koji se sistematski bavi epidemiološkim karakteristikama teške traume. Globalno posmatrano, i pored smanjenja mortaliteta od povreda zahvaljujući merama prevencije i unapređenju bezbednosti u saobraćaju, teška trauma i dalje predstavlja veliki klinički i javnozdravstveni izazov, naročito kod starije populacije sa komorbiditetima (11).

Porast incidencije teške traume među starijim pacijentima uočen je u brojnim međunarodnim studijama. U desetogodišnjoj populacionoj studiji sprovedenoj u Škotskoj, broj teško traumatizovanih pacijenata starijih od 70 godina porastao je za 25,9% između 2011. i 2020. godine, pri čemu je dominantan mehanizam povređivanja bio pad sa visine manje od 2 metra. U istom periodu, udeo starijih od 70 godina među svim teškim traumama porastao je sa 18,5% na 34,6%. Projekcije ukazuju na dalji rast incidence teške traume u ovoj populaciji u narednoj deceniji i manju stopu preživljavanja. Za razliku od mlađih pacijenata koji se u najvećem procentu otpuštaju kući nakon teške traume, kod starijih od 70 godina najčešće mesto otpusta nakon hospitalizacije je rehabilitacioni centar ili dom za stare (12). Slični trendovi potvrđeni su i u velikoj američkoj retrospektivnoj epidemiološkoj studiji, koja je obuhvatila više od 20 miliona hospitalizacija zbog trauma između 2000. i 2011. godine. U tom periodu zabeležen je porast prosečne starosti povređenih pacijenata (sa 54,1 na 59,6 godina), što ukazuje na rastući udeo starije populacije među teško povređenima. Najčešći uzroci trauma bile su padovi i saobraćajne nesreće, dok je udeo teških povreda (ISS ≥16) porastao sa 22% na 28% svih hospitalizacija zbog trauma (13).

U međunarodnim studijama registrovane su značajne razlike u stopama smrtnosti među teško traumatizovanim pacijentima. U nedavno objavljenim američkim studijama atributivni mortalitet iznosio je 12–13% kod pacijenata sa srednjom vrednošću ISS skora 22, dok se prema evropskim podacima mortalitet kreće od 7% do 14% za pacijente sa ISS skorom većim od 15. Izveštaj iz Japana pokazuje nacionalnu stopu mortaliteta među teško traumatizovanim pacijentima (ISS >15) od 21,3%, što dodatno ukazuje na izražene regionalne razlike u ishodima lečenja teške traume (14–16). Osim povećanog rizika od smrtnog ishoda, veća težina traume i starije životno doba povezani su sa produženim boravkom u JIL, većom učestalošću komplikacija i složenijim tokom lečenja. Pored visokog mortaliteta i morbiditeta, teška trauma je povezana sa povećanim bolničkim troškovima

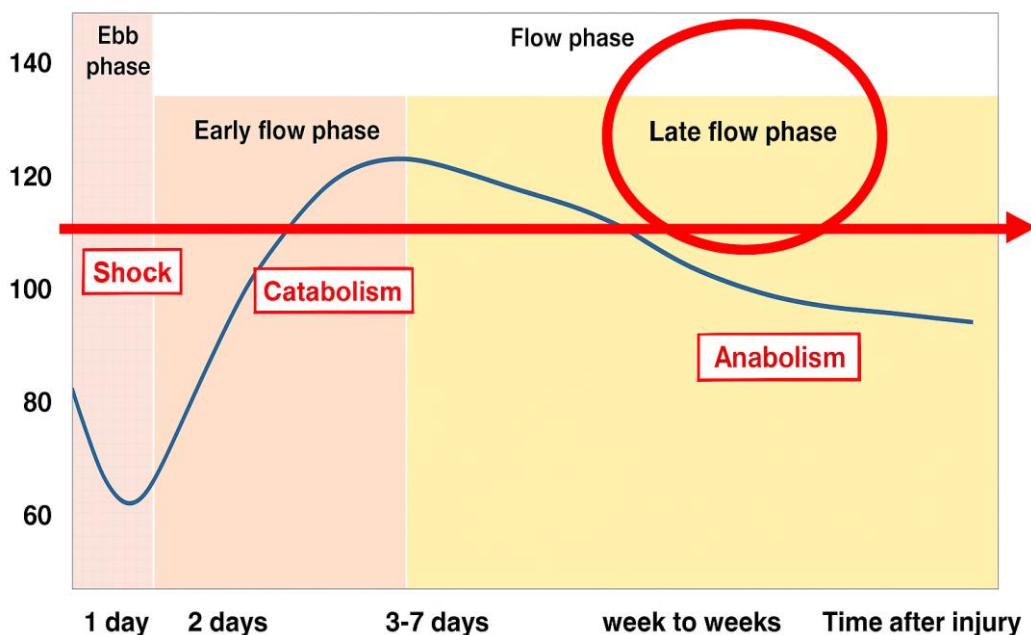
lečenja visokom učestalošću komplikacija i potrebom za dugotrajnom rehabilitacijom. Ukupni troškovi bolničkog lečenja traume u SAD za desetogodišnji period procenjuju se na 240,7 milijardi dolara, što dodatno naglašava društveni i ekonomski značaj ovog javnozdravstvenog problema (13).

Komplikacije lečenja teške traume u JIL su dominantno infektivne, prvenstveno nozokomijalne infekcije izazvane multirezistentnim bakterijama, malnutricija, razvoj delirijuma i loš funkcionalni oporavak (17–19). Najčešći uzroci smrtnog ishoda su teške povrede mozga, visoka vrednost ISS skora, sepsa, septični šok i MODS (14–17). Infekcije su, odmah nakon teške povrede mozga, drugi vodeći uzrok ranih i neposrednih smrtnih ishoda nakon traume, dok čak 80% kasnih smrtnih ishoda nastaje upravo usled infektivnih komplikacija (17).

Uprkos globalnom smanjenju stope smrtnosti od povreda u poslednjoj deceniji, teška trauma ostaje značajan javnozdravstveni i klinički izazov, naročito u kontekstu starenja populacije i porasta broja starijih pacijenata sa povećanim rizikom od padova.

1.3. Metabolički odgovor na tešku traumu

Cuthbertson je još sredinom 20. veka prvi opisao metabolički odgovor na traumu kroz model „ebb“ i „flow“ faze, koji i danas predstavlja osnovu razumevanja sistemske adaptacije na tešku povredu (2). Neposredno nakon traume usled smanjene perfuzije i hemodinamske nestabilnosti, aktivira se kompenzatorni odgovor u vidu „ebb phase“ (faza oseke) gde se organizam na kratko i privremeno usporava, gasi, a pokreće mehanizme održavanja cirkulatornog volumena i preživljavanja. Nakon inicijalne reanimacije, „flow phase“ (faza plime) predstavlja metabolički obrt koji odlikuje povećano oslobađanje kateholamina što vodi u stanje hipermetabolizma i katabolizma (Slika 1). Danas se ovaj koncept posmatra u okviru tri kliničke faze: akutne, hronične i rehabilitacione (20).



Slika 1. Metabolički odgovor na povredu prema modelu Cuthbertson i saradnika (modifikovano prema referenci (20))

1.3.1. Akutna faza

Akutna faza odgovora na tešku traumu utemeljena je na konceptu „ebb“ faze (faze oseke), u kojoj se organizam nalazi u stanju smanjenog metabolizma i hemodinamske nestabilnosti. Na taj model se nadovezuje savremeno razumevanje akutne faze, koja obuhvata niz neuroendokrinih i metaboličkih reakcija usmerenih ka očuvanju funkcije i perfuzije vitalnih organa. U ovoj fazi dolazi do naglog porasta koncentracije kateholamina, prvenstveno adrenalina i noradrenalina, kao i pojačane

sekrecije kortizola i drugih kataboličkih hormona. Istovremeno se razvija izražena insulinska rezistencija, što dovodi do porasta glikemije i preusmeravanja metaboličkih puteva ka katabolizmu (21).

Pod uticajem aldosterona i antidiuretskog hormona povećava se tubularna reapsorpcija natrijuma i vode u distalnim delovima nefrona, čime se kompenzatorno održava volumen i osmolarnost ekstracelularne tečnosti — ključan odgovor organizma na gubitak krvi i tečnosti usled traume. Hiperglikemija, naročito izražena u prvih 24 sata nakon teške kranio cerebralne povrede, dodatno pogoršava metabolički disbalans: stimuliše anaerobni metabolizam, povećava intracelularni nivo laktata i dovodi do razvoja metaboličke acidoze u moždanom tkivu. Istraživanja ukazuju na povezanost između stepena hiperglikemije i težine traumatske povrede mozga (engl. *Traumatic brain injury* - TBI), pri čemu su niže vrednosti Glazgov koma skora (GKS) registrovane kod bolesnika sa višim glikemijama (21,22).

U okviru akutne faze aktiviraju se i kompenzatorni mehanizmi energetske homeostaze, čiji je cilj obezbeđivanje metaboličkih supstrata neophodnih za preživljavanje i održavanje vitalnih funkcija u uslovima ograničenog unosa hrane. Ključnu ulogu ima proces ketogeneze, tokom kojeg jetra pretvara slobodne masne kiseline u ketonska tela. Ona predstavljaju alternativni izvor energije za tkiva koja u fiziološkim uslovima zavise isključivo od glukoze iz krvi, poput mozga, eritrocita i srži nadbubrežne žlezde. Ketogeneza tako deluje protektivno, jer smanjuje razgradnju mišićnih proteina i njihovu konverziju u glukozu putem glukoneogeneze (21).

U okviru akutnog stresnog odgovora pored sistemske adaptacije, dolazi i do adaptacije na ćelijskom nivou u vidu metaboličkog reprogramiranja mitohondrija. Trauma pokreće niz promena koje narušavaju strukturu i funkcionalni integritet mitohondrija, što dovodi do smanjenja sinteze adenzin-trifosfata (ATP) i povećane produkcije reaktivnih kiseoničnih radikala. Oporavak normalne ćelijske funkcije zahteva ne samo adekvatnu oksigenaciju već i efikasnu intracelularnu proizvodnju i iskorišćavanje energije. Kod kritično obolelih, osnovni patofiziološki mehanizam ogleda se u poremećaju ravnoteže između isporuke i upotrebe kiseonika i energetskih supstrata, što rezultira razvojem tkivne hipoperfuzije i ćelijskog energetskog deficita (22).

Mitohondrije, kao ključne organele u oksidativnoj fosforilaciji, naročito su podložne oštećenju u uslovima povećanog oksidativnog stresa. Kao odgovor, ćelija aktivira mehanizme smanjenja energetskih potreba, dovodeći do metaboličkog i bioenergetskog „utišavanja“ mitohondrijske aktivnosti — procesa koji funkcionalno podseća na hibernaciju i ima protektivnu ulogu (22–25). Kada sinteza ATP-a padne ispod praga potrebnog za održavanje osnovnih funkcija, pokreću se procesi ćelijske smrti. U ranoj fazi kritične bolesti, autofagija (programirana ćelijska smrt - tip 2) endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija omogućava očuvanje ćelijske homeostaze i održavanje vitalnih funkcija bez aktivacije inflamatornog odgovora.

Trajanje akutne faze nije precizno definisano, ali se smatra da traje do 72 sata. Ipak, interakcije između prirodnog toka bolesti s jedne strane i inflamacije, infekcije, imunološkog odgovora i primenjene terapije s druge, mogu značajno da modifikuju njen tok. Zbog toga u kliničkoj praksi nije uvek moguće jasno razgraničiti završetak jedne i početak sledeće faze.

Najnovija istraživanja ukazuju da u ovoj vulnerabilnoj fazi pun energetski unos može biti štetan, budući da je ketogeneza sama po sebi dovoljan zaštitni proces očuvanja ćelijske energije, dok bi prekomerno energetsko opterećenje moglo da naruši protektivne mehanizme autofagije (21–25). Stoga se preporučuje postepeno uvođenje nutritivne terapije, uz sukcesivno povećanje energetskog i proteinskog unosa do dostizanja punih energetskih potreba u narednoj, kataboličkoj fazi. Agresivna nutritivna terapija u ranim fazama kritične bolesti, u periodu kada je sinteza ATP-a ograničena, dodatno ugrožava ćelijski oporavak i može da potencira razvoj MODS (22,24,25). S druge strane, oporavak mitohondrijalne disfunkcije može se podstaći stimulacijom autofagije i postepenim uvođenjem makronutrijenata u ranoj fazi kritične bolesti, uz adekvatnu primenu antioksidanasa, vitamina i mikronutrijenata (25). To bi bila osnova koncepta „protektivne“ ishrane.

1.3.2. Hronična faza

Hronična faza, analogna „*flow*“ fazi, razvija se između trećeg i sedmog dana nakon teške traume i karakteriše se produženim hipermetabolizmom i katabolizmom. U ovoj adrenergičko–kortikoidnoj fazi hipermetabolizam i katabolizam su izraženi, a njihov intenzitet direktno korelira sa stepenom traume (21). Posledično dolazi do povećanja energetskeg utroška (engl. *energy expenditure* - EE). Studije koje su merile EE kod pacijenata sa teškom traumom pomoću indirektna kalorimetrije (engl. *indirect calorimetry* - IC) pokazale su da je njihov EE čak za 20–50% veći u odnosu na bolesnike nakon elektivnih hirurških zahvata (21). Izražena je aktivnost kataboličkih hormona, praćena pojačanim metabolizmom lipida, insulinskom rezistencijom i hiperglikemijom. U uslovima ovakvih metaboličkih promena, dominantno pod uticajem kortizola, smanjuje se sinteza a povećava razgradnja proteina, pre svega iz skeletne muskulature.

Proteini, čija je osnovna uloga očuvanje, obnova i rast tkiva, u ovim uslovima postaju glavni izvor energije. Neracionalna potrošnja proteina za energetske potrebe dovodi do izraženog negativnog azotnog bilansa, koji može dostići i preko 30 g azota dnevno (21,26,27). Aminokiseline oslobođene iz mišića u jetri se koriste za sintezu glukoze procesom glukoneogeneze. Istovremeno, zbog insulinske rezistencije, ulazak glukoze u mišiće, jetru i masno tkivo je ograničen, dok eritrociti, neuroni i endotelne ćelije, koje ne poseduju mogućnost skladištenja glukoze, postaju metabolički preopterećene.

U uslovima još uvek nerazvijene mitohondrijalne funkcije, kao što je slučaj u granulacionom tkivu, ovaj energetski disbalans dodatno usporava zarastanje rana (28,29). Deficit proteina, naročito kumulativni tokom produženog lečenja, dodatno otežava regeneraciju i reparaciju tkiva (26,27). Stoga je u hroničnoj fazi neophodan pun energetski i proteinski unos makronutrijenata radi prevencije daljeg gubitka mišićne mase i podrške reparativnim procesima.

1.3.3. Faza rehabilitacije

Faza rehabilitacije predstavlja treći stadijum metaboličkog odgovora na tešku traumu i obuhvata period oporavka nakon akutne i hronične faze. Iako ograničen broj studija potvrđuje dugotrajno povećane metaboličke zahteve tokom perioda rehabilitacije, postoje nalazi koji sugerisu da hiperenergetski i hiperkatabolički obrasci mogu trajati mesecima, pa čak i godinama nakon traume (21,30). Ovaj produženi metabolički stres smatra se jednim od ključnih mehanizama u razvoju posttraumatske malnutricije. Katabolizam proteina, dominantno iz skeletnih mišića, može uzrokovati gubitak i do 1 kg mišićne mase dnevno, što tokom vremena dovodi do izražene mišićne atrofije i funkcionalne slabosti (5,30–32).

Procena telesne kompozicije, posebno praćenje gubitka mišićne mase, od suštinskog je značaja u ovoj fazi. Ultrazvučna analiza mišića - *m. rectus femoris*, deo *m. quadriceps femoris*, obima i gustine mišićnih vlakana, omogućava pouzdanu procenu nutritivnog statusa i praćenje dinamike oporavka.

Adekvatan energetski i proteinski unos veoma je važan u ovoj fazi jer su energetski zahtevi i dalje povećani, dok kumulativni energetski deficit dokazano pogoršava ishod i značajno doprinosi razvoju malnutricije (21,27).

1.4. Malnutricija u traumi

1.4.1. Definicija i epidemiologija malnutricije kod kritično obolelih

Prema kriterijumima Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), malnutricija se definiše kao stanje poremećenog nutritivnog statusa koje može nastati usled nedovoljnog, neadekvatnog ili prekomernog unosa energije i nutrijenata, a dovodi do promena u telesnoj kompoziciji, smanjenja funkcionalnog kapaciteta i lošijih kliničkih ishoda (33). Prema preporukama ESPEN-a iz 2017. godine, predložena je klasifikacija malnutricije zasnovana na prisustvu i intenzitetu inflamacije, kao i tipu bolesti na četiri kategorije: malnutriciju u akutnim bolestima sa inflamacijom,

malnutriciju u hroničnim bolestima sa inflamacijom, malnutriciju u bolestima bez inflamacije i malnutriciju bez prisustva bolesti (34). Malnutricija povezana sa teškom traumom i kraniocefalnom traumom spada u grupu malnutricije u akutnim bolestima sa inflamacijom, koja se karakteriše izraženim inflamatornim odgovorom, značajnom endogenom proizvodnjom energije tokom akutne faze, hipermetaboličkom reakcijom na stres i katabolizmom proteina (34).

Sistematski pregled literature o malnutriciji kod teško traumatizovanih pacijenata pokazao je da malnutricija negativno utiče na metabolički odgovor (19). Ovaj proces može stvoriti začarani krug, gde metabolički poremećaji dodatno pogoršavaju nutritivni status pacijenata, čime postaju podložni nepovoljnim ishodima. Iz trinaest kohortnih studija dobijeni su podaci o prevalenciji malnutricije među teško traumatizovanim pacijentima, koja se kreće od 7% do 76%, u zavisnosti od okruženja, populacije i korišćenih skrining alata za procenu malnutricije. Deset studija je pružilo podatke o kliničkim ishodima pacijenata sa malnutricijom. U gerijatrijskoj populaciji traumatizovanih, između 7% i 62,5% pacijenata bilo je pothranjeno na prijemu, dok je 35,6% do 60% bilo u riziku od malnutricije (19). U studiji koja je obuhvatila pacijente sa teškom TBI, Dhandapani i saradnici su pokazali da prevalencija malnutricije tokom boravka u bolnici raste sa 45% u prvoj nedelji na 76% u trećoj nedelji (35).

Malnutricija se pokazala kao nezavisni faktor rizika za povećanje morbiditeta, odloženu mobilizaciju pacijenata, viši bolnički mortalitet, produžen boravak u bolnici, kao i ponovni prijem u JIL (30,35). Takođe, zabeleženo je da su pothranjeni pacijenti imali lošiji neurološki oporavak šest meseci nakon TBI u poređenju sa adekvatno uhranjenim pacijentima (35).

1.4.2. Etiologija malnutricije nakon traume

Etiologija malnutricije u traumi je multifaktorijalna i rezultat je kombinovanog delovanja metaboličkih, inflamatornih i funkcionalnih poremećaja organa za varenje. Pored izraženog hipermetaboličkog i kataboličkog odgovora u traumi i inflamaciji, gastrointestinalna disfunkcija predstavlja čest i značajan faktor jer direktno utiče na apsorpciju i toleranciju nutritivne terapije. Dodatno, nastanak kumulativnog energetskog i proteinskog deficita često je posledica kasnog započinjanja ishrane, učestalih prekida nutritivne terapije i otežanog oralnog unosa hrane.

1.4.2.1. *Gastrointestinalna disfunkcija*

Etiologija gastrointestinalne disfunkcije u traumi je kompleksna i najčešće je posledica više udruženih faktora: neuroendokrinog odgovora u traumi, hipoperfuzije, krvarenja ili direktne traume gastrointestinalnog trakta. Odlikuje se poremećajem apsorpcije, odloženim gastričnim pražnjenjem, poremećenom peristaltikom, narušenim gastrointestinalnim integritetom, kompromitovanom mezenteričnom perfuzijom, povećanim intraabdominalnim pritiskom i promenama u mikrobiomu creva.

Odloženo gastrično pražnjenje definiše se kao gastrični rezidualni volumen (GRV) veći od 500ml/4-6h, ili dvostruko više sadržaja u odnosu na volumen hrane koji je dat u prethodnom satu ili više od 600 ml za 24h (34,36,37). Intolerancija enteralnog unosa može se definisati kroz tri pojma: simptomi gastrointestinalne intolerancije (GRV > 500 mL/24 h, povraćanje $\geq$ 1 put/dan ili dijareja > 3 puta/dan); nedovoljan energetski unos (ostvareni unos < 80% ciljnih potreba u trajanju od 3 dana); neplanirano prekidanje EN na $\geq$ 48 h (34,38). Gastrointestinalna disfunkcija prisutna je kod većine traumatizovanih pacijenata dok je težina simptoma proporcionalna težini traume (36,38,39).

U slučajevima teške torakalne traume, respiratorne insuficijencije, povreda vratne i grudne kičme ili teških TBI, često je neophodna duboka analgosedacija, a ponekad i kratkotrajna primena neuromišićnih blokatora. Sedativi, opiodi i neuromišićni blokatori doprinose smanjenju motiliteta creva i povećanju rizika od gastrointestinalne intolerancije. Ipak, jedna studija je pokazala da su vrednosti GRV bile slične kod pacijenata koji su primali neuromišićne blokatore i onih koji nisu, što sugeriše da intolerancija ne zavisi isključivo od njihove primene (40). Iako ni duboka analgosedacija

ni neuromišićni blokatori sami po sebi ne predstavljaju kontraindikaciju za EN, očekuje se veća učestalost intolerancije (41).

Značajan doprinos razvoju gastrointestinalne disfunkcije ima i hemodinamska nestabilnost, koja u početku može biti posledica hemoragijskog, a kasnije septičnog šoka, sa posledičnim ugrožavanjem splahnjane perfuzije. U stanju hemodinamski stabilnog šoka preporučuje se minimalna, tzv. trofična EN, bez obzira na primenu vazopresora, dok je kod nekontrolisanog šoka uz visoke doze vazopresora EN kontraindikovana (41,42).

Zapaženo je da se stepen gastrointestinalne intolerancije povećava srazmerno težini kliničkog stanja, pri čemu su pacijenti sa teškom TBI, povišenim intrakranijalnim pritiskom i povredom kičmene moždine posebno podložni (30,38,43). U jednoj prospektivnoj studiji, trećina pacijenata sa teškom traumom imala je odloženo dostizanje nutritivnog cilja nakon započinjanja EN zbog gastrointestinalne disfunkcije povezane sa traumom, što je bilo povezano sa produženim boravkom u JIL, većom učestalošću sepse i ponovnih prijema (38). Bez obzira na to, aktuelne preporuke podržavaju ranu primenu EN i kod bolesnika sa TBI i kod onih sa povredama kičmene moždine, imajući u vidu njen značaj u očuvanju integriteta crevne barijere i imunološke homeostaze (41,42).

1.4.2.2. Faktori rizika za kumulativni energetske i proteinske deficit

Najčešći faktori kasnog započinjanja i prekida ishrane kod teške traume jesu brojne dijagnostičke i interventne procedure koje se izvode u prvim danima zajedno sa stabilizacijom vitalnih organa i sistema organa. Operacije su ponekad simultane i traju satima (ortopedske operacije, abdominalna hirurgija, maksilofacijalne i neurohirurške intervencije) tako da se energetske deficit pravi i nekoliko dana zbog preoperativne obustave ishrane i same operacije. U praksi je čest slučaj da se ishrana obustavi zbog operacije a da se potom ista operacija odlaže više dana (ljudski faktor, transfuzija, nedostatak ortopedskog i maksilofacijalnog materijala za operaciju, infektivne komplikacije). Dijagnostičke procedure oduzimaju manje vremena ali se ishrana mora prilagoditi toj satnici.

Bolesnici koji prelaze sa enteralne na oralnu ishranu predstavljaju poseban izazov, posebno oni koji su agitirani ili dezorijentisani usled TBI ili razvoja delirijuma, te nisu u stanju da se hrane čvrstom hranom ili su veoma demotivisani sa slabim apetitom. Dodatni problem predstavlja i pojava disfagije nakon ekstubacije pacijenata koji su bili na mehaničkoj ventilaciji. Studije su pokazale da oko 27% pacijenata nakon ekstubacije razvije disfagiju, a faktori rizika za njen razvoj uključuju viši APACHE II skor, duži period mehaničke ventilacije i traheostomiju (44). Izmenjen laringealni osećaj i obilna sekrecija doprinose razvoju disfagije i povećavaju rizik od aspiracije. Takođe, nakon uklanjanja nazogastrične sonde dolazi do smanjenja energetske unosa. U PROSPECT I studiji je pokazano da se energetske unos smanjuje za 44,1%, a proteinske za 50,7% nakon uklanjanja nazogastrične sonde (45).

1.4.3. Posledice malnutricije

Brojne studije pokazale su da je u populaciji bolesnika sa teškom traumom tokom dužeg boravka u bolnici zabeležen visok stepen malnutricije koja predstavlja nezavisni prediktor mortaliteta i morbiditeta (19,30,35). Incidencija energetske i proteinske deficita, pogotovu u JIL gde se ne koriste nutritivni protokoli je velika, a energetske unos kod većine bolesnika je apsolutno nedovoljan za kritičnu bolest, što tokom dužeg lečenja u JIL dovodi do kumulativnog energetske deficita, odnosno energetske duga. Kumulativni energetske deficit se dovodi u vezu sa dužim boravkom u JIL, brojem dana na mehaničkoj ventilaciji, mortalitetom (46).

Posledice malnutricije u kritično obolelih bolesnika mogu se sagledati kroz nekoliko ključnih patofizioloških procesa koji međusobno prepliću i doprinose progresiji bolesti i lošijem ishodu. U tom smislu, posebno se izdvajaju poremećaji intestinalne barijere i bakterijska translokacija, usporeno zarastanje rana, kao i usporen funkcionalni oporavak, uključujući razvoj slabosti stečene u jedinici intenzivne nege.

1.4.3.1. Bakterijska translokacija

Creva čoveka naseljava oko 10^{12} bakterija i 10^9 potencijalno patogenih gram - negativnih enterobakterija. U dužem odsustvu enteralnog unosa (takozvana „*gut starvation*” ili „gladovanje creva”) dolazi do smanjenja izvora energije za enterocite, smanjenja mehaničke stimulacije, poremećaja hormonskog obrasca (47). „Gladovanje enterocita” dovodi do oštećenja gastrointestinalne barijere i ćelijskih epitelijalnih veza, što povećava permeabilnost za makromolekule i mikroorganizme, bakterije i gljivice (48). Oštećeni enterociti istovremeno postaju pogodniji za adheziju bakterija. Crevna mikrobiota se menja i dolazi do predominacije patogenih mikroorganizama. Submukozni imuni sistem se oštećuje usled atrofije Peyer-ovih ploča i smanjene produkcije IgA (47). Važan mehanizam nastanka bakterijske translokacije kod traumatizovanih bolesnika je ishemijsko/reperfuzioni proces koji dovodi do atrofije mukoze, poremećaja mukoznog imuniteta, umnožavanja anaerobnih bakterija i inflamacije, čime se povećava intestinalna propustljivost i oštećuje citoskelet. Translokacija endotoksina, bakterija i gljiva iz gastrointestinalnog lumena u krv uprkos funkciji jetre kao filtera, indukuje sistemsku inflamatornu reakciju koja može da dovede do MODS.

Međutim, nema jasnih dokaza da malnutricija sama po sebi direktno uzrokuje bakterijsku translokaciju ili razvoj infekcije i sepse. Ova povezanost se uglavnom zasniva na eksperimentalnim studijama na životinjama i ograničenim podacima kod pedijatrijskih bolesnika koji su na totalnoj parenteralnoj ishrani, kod kojih je učestalost infekcija veća. Smatra se da malnutricija sama po sebi ne izaziva translokaciju, ali može povećati njenu verovatnoću u prisustvu dodatnog sistemskog oštećenja (47,48). U literaturi se često navodi da rana EN, čak i minimalna (oko 250 ml/dan), može prevenirati proces translokacije (49). Nedostatak osnovnih hranljivih materija, poput vitamina i minerala, može dovesti do smanjenja broja i funkcionalnosti imunih ćelija, kao što su limfociti i makrofagi (50).

Još pedesetih godina prošlog veka Scrimshaw, Taylor i Gordon formulisali su konceptualni model koji opisuje dvosmernu povezanost između malnutricije i infekcija (51). Iako originalni model nije obuhvatao savremeni koncept malnutricije koji, osim pothranjenosti, uključuje i gojaznost i deficit mikronutrijenata, kasnija istraživanja jasno su pokazala da svaki oblik nutritivnog poremećaja povećava rizik od infekcija. Istovremeno, infekcije dodatno narušavaju nutritivni status smanjenim apetitom, malapsorpcijom i povećanim metaboličkim zahtevima, čime se uspostavlja začarani krug progresivnog nutritivnog pogoršanja (51). Mukozni imunski sistem (engl. *mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT) predstavlja važan i obiman deo imunološkog sistema, jer obuhvata oko 50–60% ukupnih imunih ćelija organizma (50). Unutar njega se izdvajaju *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) i *bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT), koji povezuju imunske mehanizme gastrointestinalnog i respiratornog sistema. Ovaj mukozni imunski sistem proizvodi sekretorna IgA antitela koja sprečavaju adheziju bakterija na epitelne ćelije i razvoj inflamacije. U stanju „gladovanja creva” dolazi do pada broja limfocita, smanjene produkcije citokina i poremećaja transporta IgA kroz mukozu, čime se narušava imunska barijera i povećava osetljivost respiratornog sistema na infekcije.

Prema tome, malnutricija zbog poremećaja crevne mikrobiote i imuniteta, predstavlja značajan faktor rizika za razvoj pneumonije i drugih infekcija kod kritično obolelih, što dodatno doprinosi pogoršanju nutritivnog statusa i stvara začarani krug imunološke disfunkcije (50).

Pored nutritivnih faktora, sama trauma dodatno produbljuje imunološku disfunkciju, što objašnjava visoku učestalost infekcija i sepse kod kritično obolelih pacijenata sa traumom i nutritivnim disbalansom (52).

1.4.3.2. Usporeno zarastanje rana

Malnutricija značajno utiče na inflamatorni odgovor, sintezu kolagena i čvrstoću rane, što su ključni procesi u zarastanju tkiva. Zarastanje rana je visoko energetski zahtevan proces koji podrazumeva adekvatan unos makro- i mikronutrijenata, neophodnih za proliferaciju ćelija,

angiogenezu i remodelovanje ekstracelularnog matriksa. Nedostatak proteina i energije dovodi do produženja inflamatorne faze, smanjene fibroblastne aktivnosti i poremećene sinteze kolagena, što rezultira usporenim i neefikasnim zarastanjem rana (53).

Poseban značaj imaju mikronutrijenti sa antioksidativnim i imunomodulatornim svojstvima, kao što su selen, cink, vitamini C i E, kao i aminokiselina arginin. Vitamin C ima ključnu ulogu u sintezi kolagena i stabilizaciji njegove strukture, dok vitamin E deluje kao antioksidans koji štiti ćelijske membrane od oksidativnog stresa. Cink učestvuje u DNK sintezi, ćelijskoj proliferaciji i imunološkom odgovoru, dok selen, kao komponenta antioksidativnih enzima, doprinosi smanjenju oksidativnog oštećenja tkiva. Arginin predstavlja važan supstrat za sintezu azot-monoksida, koji učestvuje u regulaciji perfuzije i imunološkog odgovora u rani (29,54).

Iako je biološka osnova za primenu ovih nutrijenata u procesu zarastanja rana dobro utemeljena, klinički dokazi su i dalje ograničeni. Većina dostupnih studija odnosi se na pacijente sa dekubitima, gde rezultati ukazuju na potencijalnu korist primene energetskih, proteinskih i mikronutritivnih suplemenata u zarastanju rana, ali uz niz metodoloških ograničenja. Neke studije sugerišu da suplementacija proteinima, argininom, cinkom i antioksidansima može doprineti poboljšanju zarastanja dekubitusa, dok druge ukazuju na skroman ili nejasan efekat. Takođe, postoje podaci da suplementacija kolagenom može imati povoljan uticaj na zarastanje, ali uz nedovoljno jasnu procenu bezbednosti (54).

Važno je naglasiti da je kvalitet dostupnih dokaza nizak do umeren, zbog malog broja ispitanika, heterogenosti studija i potencijalnog uticaja industrijskog finansiranja. Zbog toga se trenutne preporuke zasnivaju na ograničenim kliničkim dokazima, uz potrebu za daljim, metodološki rigoroznijim istraživanjima (28,55).

U celini, adekvatna nutritivna podrška, uključujući optimalan unos energije, proteina i ciljanu suplementaciju mikronutrijenata, predstavlja važan deo multimodalnog pristupa lečenju rana, naročito kod kritično obolelih i traumatizovanih pacijenata sa visokim rizikom od malnutricije.

1.4.3.3. *Usporen oporavak*

Slabost stečena u jedinici intenzivne nege (engl. *ICU-acquired weakness* – ICUAW) predstavlja dobro prepoznat sindrom progresivnog gubitka mišićne mase i snage, koji produžava boravak u JIL i bolnici, često dovodeći do dugotrajne invalidnosti kod preživelih pacijenata (56–58). Nastaje kao posledica metaboličkog stresa, sistemske inflamacije, nutritivnog deficita i produžene imobilizacije. Iako nutritivna terapija ima značajnu ulogu u očuvanju mišićne mase, pokazano je da sama po sebi nije dovoljna da spreči razvoj ICUAW-a. Kombinacija adekvatne nutritivne podrške i rane, čak i minimalne, rehabilitacije pokazala se kao najefikasniji pristup u smanjenju učestalosti ovog sindroma (56–58). U tom kontekstu, sve veći značaj dobija procena telesnog sastava (body composition), kao važan segment monitoringa nutritivnog statusa i mišićne mase kod kritično obolelih bolesnika. U okviru savremenih metoda procene, pored bioelektrične impedanse (BIA), značajno mesto zauzima i ultrazvučna evaluacija mišića, koja omogućava praćenje promena u realnom vremenu i uvid u debljinu i ehostrukturu mišićnog tkiva. Na taj način dobijaju se preciznije informacije o stepenu mišićne atrofije i odgovoru na terapijske mere, uz mogućnost objektivizacije dinamičkih promena nutritivnog statusa u kritičnom stanju (32,59).

1.5. *Klinička ishrana u traumi*

1.5.1. *Definicija i osnovni principi kliničke ishrane*

Klinička ishrana, odnosno nutritivna terapija, obuhvata procenu nutritivnog statusa, dijagnostiku nutritivnih poremećaja i primenu individualizovanih planova ishrane sa ciljem zadovoljenja metaboličkih potreba bolesnika, prevencije komplikacija i poboljšanja kliničkog ishoda. U zavisnosti od funkcionalnog statusa gastrointestinalnog trakta, nutritivna terapija može biti EN, PN ili kombinovana i EN uz dodatak suplementne PN (34).

1.5.2. Enteralna ishrana

Enteralna ishrana podrazumeva svaku metodu veštačkog hranjenja kojom se koriste digestivni trakt za obezbeđivanje dela ili celokupnih nutritivnih potreba organizma. U ovu grupu spada primena oralnih nutritivnih suplemenata, kao i isporuka hranljivih materija putem gastrične ili enteralne sonde, namenjene kratkotrajnoj ishrani (njačešće do tri nedelje). Kada se očekuje potreba za dugotrajnom nutritivnom podrškom, postavlja se gastrostoma, koja se može plasirati endoskopski, radiološki ili hirurškim putem (34,42).

Prema savremenim preporukama, gastrična ishrana se koristi kao standard, dok se postpilorični pristup (najčešće putem jejunalne sonde) primenjuje u slučajevima dokazane intolerancije na gastrično hranjenje usled gastropareze ili kod pacijenata sa veoma visokim rizikom od aspiracije i nastanka aspiracione pneumonije (43,60). Faktori koji ukazuju na povećan rizik od aspiracije uključuju: nemogućnost zaštite disajnih puteva, mehaničku ventilaciju, starost >70 godina, sniženu svest, neadekvatnu oralnu higijenu, nepovoljan odnos broja medicinskih sestara i pacijenata, ležeći položaj, neurološke deficite, gastroezofagealni refluks, transport pacijenta van JIL, pa čak i primena bolusne EN. Ovakav pristup potvrđuju i kanadske smernice za kliničku praksu u JIL, koje ukazuju da ishrana kroz tanko crevo u poređenju sa gastričnom može smanjiti rizik od pneumonije kod kritično obolelih pacijenata (61).

U populaciji teško traumatizovanih bolesnika, naročito kod pacijenata sa TBI, gastrointestinalna intolerancija je česta pojava (34). Randomizovana kontrolisana studija pokazala je da primena postpilorične EN kod pacijenata sa TBI dovodi do značajno niže incidencije pneumonije i boljeg nutritivnog unosa u poređenju sa standardnim gastričnim hranjenjem, dok razlike u učestalosti ostalih nozokomijalnih infekcija nisu bile statistički značajne (62). Na osnovu ovih nalaza, preporučuje se da se kod pacijenata sa izraženom gastrointestinalnom intolerancijom uvede terapija prokineticima (eritromicin ili kombinacija eritromicina i metoklopramida), a u slučaju nedovoljnog efekta primeni postpilorična ishrana putem jejunalne sonde (41,42).

1.5.2.1. Vreme započinjanja enteralne ishrane

Najnovije ESPEN smernice preporučuju ranu EN koju je, ukoliko nema kontraindikacija, potrebno započeti u prvih 48 sati od prijema u JIL (42). Rana EN ima ključnu ulogu u očuvanju integriteta gastrointestinalnog trakta, motiliteta i imunološke funkcije GALT-a, čime se sprečavaju atrofija enterocita i bakterijska translokacija.

Iako brojne studije i meta-analize ukazuju na smanjenje učestalosti infekcija i kraće trajanje hospitalizacije kod pacijenata koji primaju ranu EN, rezultati nisu u potpunosti konzistentni (63–65). Razlike u definiciji „ranog“ započinjanja ishrane, protokolima sprovođenja i intenzitetu nutritivne terapije, doprinele su neujednačenim zaključcima.

Savremeni pristup zato favorizuje trofičnu (minimalnu) EN u akutnoj fazi kritične bolesti, uz postepeno povećanje unosa do ciljanih energetske vrednosti u narednim danima. Preporučuje se da se tokom prvog dana obezbedi oko 25% procenjenih energetske potreba, drugog dana oko 50%, trećeg dana 75%, a da se pun energetske unos postigne od četvrtog dana lečenja (42,66). Ovakav režim omogućava očuvanje fizioloških mehanizama adaptacije na stres, uključujući ketogenezu i autofagiju, koji imaju zaštitnu ulogu u akutnoj fazi kritične bolesti, smanjujući rizik od metaboličkog preopterećenja i komplikacija povezanih sa prekomernim unosom energije (22).

1.5.2.2. Indikacije i kontraindikacije

Enteralna ishrana je indikovana kod pacijenata koji ne mogu da zadovolje svoje nutritivne potrebe oralnim putem i kod kojih se očekuje nedovoljan unos hrane duži od sedam dana. Posebno je preporučljiva kod pacijenata sa izraženim nutritivnim rizikom ili razvijenom malnutricijom, pod uslovom da je gastrointestinalni trakt funkcionalan i sposoban za apsorpciju hranljivih materija (34).

Apsolutne kontraindikacije za primenu EN obuhvataju aktivno krvarenje u gastrointestinalnom traktu, mezenterijalnu trombozu, opstruktivni ileus i sindrom abdominalnog kompartmenta (42,67). Pored njih, postoje i relativne kontraindikacije, među kojima su teška dijareja, ileus u fazi regresije, visoki rizik od aspiracije, teška hemodinamska nestabilnost, povećan intraabdominalni pritisak, izraženi elektrolitski poremećaji i sumnja na kompromitovan integritet crevne anastomose (68). U takvim situacijama odluku o započinjanju EN potrebno je individualizovati i primenu sprovoditi uz oprez, uz stalno praćenje tolerancije i kliničkog odgovora pacijenta.

Jedna od najčešćih dilema u kliničkoj praksi odnosi se na započinjanje rane EN kod pacijenata u šoku i onih koji primaju visoke doze vazopresora, s obzirom na rizik od dodatnog kompromitovanja splanhničke cirkulacije. Iako podaci iz randomizovanih studija nedostaju, rezultati velike opservacione studije pokazali su da je rana EN (<48 h) kod pacijenata sa „stabilnom“ hemodinamikom, čak i uz primenu najmanje jednog vazopresora, bila povezana sa smanjenim mortalitetom u poređenju sa kasno započetom EN (>48 h) (41,63). U skladu sa tim, male i redukujuće doze vazopresora ne predstavljaju kontraindikaciju za primenu EN, iako se kod hemodinamski nestabilnih pacijenata može očekivati viša učestalost gastrointestinalne intolerancije. Kod bolesnika sa nekontrolisanim šokom, međutim, EN ne pokazuje povoljan efekat. Kada se postigne hemodinamska stabilizacija, preporučuje se započinjanje trofične, minimalne EN, uz postepeno povećanje unosa u skladu sa tolerancijom.

Kod pacijenata sa sindromom akutnog respiratornog distresa, hipoksijom i/ili hiperkapnijom, trofična EN u poređenju sa punim kalorijskim unosom povezana je sa manjom gastrointestinalnom intolerancijom, ali bez uticaja na mortalitet. Značaj trofične EN u ovoj populaciji ne ogleda se samo u boljoj toleranciji, već i u očuvanju integriteta gastrointestinalne barijere i funkcije mukoznog imunskog sistema. Naime, održavanje minimalnog enteralnog unosa doprinosi očuvanju osovine crevo-pluća (engl. *gut-lung axis*), koja ima važnu ulogu u imunološkoj odbrani respiratornog sistema. U uslovima „gladovanja creva“ dolazi do smanjenja produkcije sekretornog IgA i redukcije broja limfocita, ne samo u gastrointestinalnom traktu već i u plućima, čime se povećava podložnost respiratornim infekcijama.

Istovremeno, kod bolesnika sa ARDS-om neophodno je izbegavati prekomerni energetske unos, budući da povećana oksidacija supstrata, naročito ugljenih hidrata, dovodi do povećane produkcije ugljen-dioksida. U uslovima već prisutne hiperkapnije, ovakav metabolički teret može dodatno pogoršati ventilatornu insuficijenciju i otežati odvajanje od mehaničke ventilacije. Zbog toga se u ranoj fazi bolesti preporučuje restriktivniji, trofični pristup nutritivnoj terapiji.

U slučajevima teške, životno ugrožavajuće hipoksije ili hiperkapnije, EN se obustavlja do poboljšanja respiratorne funkcije. Primena neuromišićnih blokatora ne predstavlja kontraindikaciju za EN, što potvrđuje prospektivna studija koja je pokazala slične vrednosti gastričnog GRV kod sediranih pacijenata bez obzira na upotrebu neuromišićnih blokatora (40). Međutim, poznato je da analgosedacija usporava pražnjenje želuca, te se kod duboko sediranih bolesnika, sa ili bez upotrebe neuromišićnih blokatora, može očekivati povećana učestalost intolerancije na EN.

Primena rane EN kod pacijenata sa abdominalnom traumom nije kontraindikovana, nakon što je potvrđen ili obnovljen kontinuitet gastrointestinalnog trakta (41).

1.5.2.3. *Komplikacije*

Enteralna ishrana predstavlja siguran i efikasan oblik nutritivne terapije kod pacijenata sa očuvanom funkcijom gastrointestinalnog trakta. Ozbiljne komplikacije su retke i najčešće su posledica tehničkih grešaka ili nepravilne primene nutritivne terapije. Najčešće komplikacije uključuju gastrointestinalnu intoleranciju (veliki GRV), aspiraciju i aspiracionu pneumoniju, dijareju, kao i metaboličke i mehaničke komplikacije povezane sa sondom ili njenom malpozicijom (38).

Dijareja se najčešće javlja usled prebrze primene hrane, neadekvatne temperature hrane, primene velikih bolusa, formula visoke osmolarnosti, bakterijske kontaminacije ili prisustva gastrointestinalne infekcije i malapsorpcije. Rizik od aspiracije povećavaju smanjena svest, mehanička ventilacija, gastropareza i supinacija pacijenta. U slučajevima izražene intolerancije na

gastričnu ishranu, naročito kada je GRV >500 mL u periodu od šest sati, preporučuje se postavljanje postpilorične sonde i nastavak ishrane na tom nivou, ukoliko nema znakova nove abdominalne komplikacije (opstrukcija, perforacija, distenzija) (34,42).

Primena prokinetika može poboljšati toleranciju EN kod pacijenata sa odloženim gastričnim pražnjenjem. Prema preporukama ESPEN/ASPEN/SCCM i Surviving Sepsis Campaign inicijative, eritromicin se preporučuje kao prokinetik prvog izbora, dok se metoklopramid može dodati kod septičnih pacijenata radi potencijalno sinergističkog efekta (42,67,69). Efikasnost prokinetika opada nakon 72 sata primene, te se preporučuje ograničenje njihove upotrebe na period do tri dana. Obe supstance mogu produžiti QT interval i povećati rizik od aritmija, mada su ozbiljni neželjeni efekti retki.

1.5.3. Parenteralna ishrana

PN predstavlja oblik veštačke nutritivne terapije koji se sprovodi intravenskim putem, kada gastrointestinalni trakt nije funkcionalan ili nije moguće obezbediti adekvatan unos hranljivih materija enteralnim putem. Kada je PN prvi put uvedena 1960-ih godina, nazvana je totalna parenteralna ishrana, jer je bila dizajnirana da u potpunosti zadovolji sve nutritivne potrebe organizma putem intravenske primene rastvora koji sadrže tečnost, proteine, ugljene hidrate, lipide, vitamine, mikroelemente i minerale (70).

Prvu sigurnu lipidnu emulziju za intravensku primenu razvio je švedski naučnik Wretling 1961. godine, dok su američki naučnici Dudrick i saradnici 1968. godine po prvi put uspešno primenili TPN putem centralnog venskog katetera, čime je postavljen temelj savremene PN terapije (2). Tokom narednih decenija termin totalna ili ekskluzivna PN postupno je zamenjen jednostavnijim nazivom parenteralna nutriticija, a uveden je i termin suplementna (delimična ili komplementarna) PN za situacije kada se PN kombinuje sa oralnim ili enteralnim unosom.

U kliničkoj praksi, PN se definiše kao intravenska primena rastvora koji sadrži najmanje dva makronutrijenta (aminokiseline, glukozu i/ili lipide). Primena samo glukoze, bez obzira na koncentraciju, ne smatra se adekvatnom PN (71).

1.5.3.1. Indikacije i kontraindikacije

Kod pacijenata sa hroničnom intestinalnom insuficijencijom, bilo benigne ili maligne etiologije, PN predstavlja životno održavajuću terapiju. U tim slučajevima najčešće se primenjuje kućna PN, koja se može koristiti i kao palijativna nutritivna terapija kod pacijenata u terminalnim fazama teških bolesti (72). Kada je EN kontraindikovana ili nije moguća (npr. kod velikog GRV), ili kada se energetske i proteinske ciljevi ne mogu postići oralnim ili enteralnim putem, indikovana je PN. Iako se enteralni put ishrane, kao fiziološki i bezbedniji, uvek preferira, kod kritično obolelih pacijenata suplementna PN je često neophodna zbog česte intolerancije i tehničkih ograničenja u sprovođenju EN (37,42).

Vreme započinjanja PN ostaje predmet stručne debate. Brojne studije koje su ispitivale efekat rane PN ukazuju da optimalni trenutak zavisi od više faktora, uključujući težinu bolesti, nutritivni status i druge terapijske postupke (73,74). U većini slučajeva, PN se započinje između trećeg i sedmog dana lečenja (42,67). Ukoliko je gastrointestinalni trakt potpuno funkcionalan sa adekvatnom apsorpcijom makro- i mikronutrijenata, PN nije indikovana, niti se preporučuje kod pacijenata kod kojih se očekuje kraća primena (<5 dana) i koji nemaju znake teške malnutricije (42). PN se može primeniti perifernim venskim putem, korišćenjem posebno formulisane formule namenjene za perifernu administraciju. Kod očekivane duže primene neophodno je plasiranje centralnog venskog katetera (72).

Relativne kontraindikacije za PN uključuju akutno šokno stanje, tešku metaboličku acidozu, izražene glikemijske oscilacije, kao i poznatu preosetljivost na komponente nutritivnih emulzija (kikiriki, jaja, soju, riblje ili maslinovo ulje). Bubrežna i hepatična insuficijencija ne predstavljaju

apsolutne kontraindikacije, ali zahtevaju pažljivo praćenje i prilagođavanje sastava aminokiselina i lipida u nutritivnim rastvorima.

1.5.3.2. Komplikacije

Primena PN povezana je sa povećanim rizikom od komplikacija, što predstavlja jednu od osnovnih prednosti EN u odnosu na PN. Komplikacije PN dele se na metaboličke, tehničke i infektivne.

Najčešće metaboličke komplikacije uključuju hepato-bilijarne poremećaje (holestazu, steatozu, fibrozu, pa i cirozu jetre, pankreatitis), koji se manifestuju porastom enzima jetre ($\geq 1,5\times$ iznad gornje granice), a često i povišenim bilirubinom i alkalnom fosfatazom. Obavezan je redovan monitoring biohemijskih parametara. Refeeding sindrom, iako redak i češće povezan sa primenom EN, predstavlja ozbiljno i potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje se javlja kod pothranjenih pacijenata nakon naglog započinjanja ishrane (75). Kod ovih pacijenata metabolizam je zasnovan na iskorišćavanju masnih kiselina i ketonskih tela. Nagli unos ugljenih hidrata dovodi do skoka insulina, prelaska kalijuma i fosfata u ćelije i pada njihovih koncentracija, što može izazvati teške kardioške i neurološke poremećaje. Ostale česte komplikacije su hiperglikemija, hipoglikemija (nakon naglog prekida PN), ketoacidoza, elektrolitni disbalans (K, Na, Mg, Ca, fosfati, hloridi) i preopterećenje tečnošću. Rizik i težina komplikacija direktno su povezani sa težinom osnovnog stanja pacijenta (37).

Tehničke komplikacije zavise od tipa venskog pristupa. Kod periferne primene PN, najčešća komplikacija je flebitis, koji se javlja u 3–30 % slučajeva. Kod centralnog venskog katetera ili periferno postavljenog katetera (engl. *Peripherally inserted central catheter* - PICC-a), komplikacije mogu biti akutne (pneumotoraks, hematoma, oštećenje nerava, malpozicija) i kasne (zapušavanje katetera, tromboza, embolizacija) (76). Ultrazvučno vođeno postavljanje katetera značajno smanjuje rizik akutnih komplikacija (72,76).

Infektivne komplikacije mogu biti lokalne (kolonizacija katetera, infekcija okolnog tkiva) ili invazivne – bakterijemija ili infekcija krvi povezana sa centralnim vaskularnim kateterom (engl. *Central line-associated bloodstream infection* - CLABSI), koja predstavlja najtežu komplikaciju PN. Primena strogih aseptičnih protokola omogućava postizanje učestalosti CRBSI ispod 1 epizode na 1000 dana katetera, bez potrebe za rutinskom antibiotskom profilaksom (77,78). Kod kućne PN prihvatljiv nivo je 0,1–0,5 infektivnih epizoda godišnje (72).

1.5.4. Nutritivne formule

Nutritivne formule predstavljaju industrijski proizvedene, sterilne preparate namenjene EN koje omogućavaju kontrolisanu i precizno izbalansiranu isporuku makro- i mikronutrijenata. Njihova primena omogućava standardizovan nutritivni pristup, uz mogućnost individualizacije u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

Prema sastavu i stepenu hidrolize nutrijenata, enteralne formule se mogu podeliti na sledeće osnovne kategorije:

- Polimerne formule – nutritivno kompletne, sadrže intaktne (nehidrolizovane) nutrijente i zahtevaju očuvanu digestivnu i apsorptivnu funkciju; predstavljaju standardni pristup EN (42).
- Oligomerne (semi-elementarne) i monomerne (elementarne) formule – sadrže delimično ili potpuno hidrolizovane proteine, lako apsorbujuće ugljene hidrate i srednjelancane trigliceride, namenjene pacijentima sa kompromitovanom digestivnom funkcijom i malapsorpcijom.
- Specijalne formule – modifikovane prema potrebama pacijenata sa specifičnim oboljenjima ili metaboličkim stanjima (npr. Dijabetes melitus, hepatična ili renalna insuficijencija, sepsa, trauma).

Sve komercijalne nutritivne formule sadrže osnovne komponente neophodne za metaboličke potrebe organizma: ugljene hidrate, proteine i lipide, u različitim proporcijama koje obezbeđuju adekvatan energetske i metabolički unos. Ugljeni hidrati (najčešće maltodekstrini ili modifikovani skrob) obično obezbeđuju 40–60% ukupne energije, proteini (iz mleka, soje ili jaja) 15–25%, a lipidi (pretežno biljna ulja bogata dugolančanim i srednjelančanim trigliceridima) 25–40%. Sve formule sadrže i vitamine, minerale, elektrolite i elemente u tragovima, u količinama koje, pri adekvatnom dnevnom unosu, zadovoljavaju preporučene nutritivne potrebe (37).

Savremene enteralne formule često sadrže i dodatne komponente koje doprinose očuvanju funkcije gastrointestinalnog trakta i imunološkog odgovora, kao što su dijetetska vlakna (rastvorljiva i nerastvorljiva), koja utiču na motilitet creva i mikrobiotu, kao i specifični nutrijenti poput omega-3 masnih kiselina, nukleotida i antioksidativnih mikronutrijenata. Većina preparata je bez laktoze i glutena, sa osmotskim pritiskom blizu fiziološkog (oko 300 mOsm/L), što doprinosi dobroj gastrointestinalnoj toleranciji i smanjenju rizika od neželjenih efekata kao što su dijareja ili distenzija.

Specijalne nutritivne formule, tzv. *disease-specific* formule, dizajnirane su za pacijente sa specifičnim metaboličkim i organskim poremećajima – oboljenjima jetre, bubrega, dijabetesom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, srčanom insuficijencijom, gastrointestinalnom disfunkcijom, kao i u stanjima teškog metaboličkog stresa poput traume ili sepse (26,34,69). One mogu biti hipokalorijske, hiperkalorijske, hiperproteinske ili imunonutritivne, što omogućava prilagođavanje energetske i proteinske unosa individualnim nutritivnim potrebama i kliničkom stanju pacijenta.

Gustina formula kreće se od 0,5 do 2 kcal/mL; izokalorične formule obezbeđuju oko 1 kcal/mL, dok hiperkalorijske sadrže 1,5–2 kcal/mL, što je naročito korisno kod pacijenata sa povećanim energetske zahtevima ili ograničenim unosom tečnosti (37).

Izbor formule danas se zasniva na proceni nutritivnih potreba, funkcionalnosti gastrointestinalnog trakta i kliničkog stanja pacijenta, sa ciljem da se obezbedi optimalna metabolička podrška i smanji rizik od komplikacija.

1.6. Nutritivne strategije u traumi

1.6.1. Nutritivni skrining i procena

Prvi i nezaobilazni korak u procesu nutritivne terapije jeste nutritivni skrining – proces identifikovanja parametara za koje je poznato da su povezani sa nutritivnim poremećajima. Idealni skrining test trebalo bi da brzo i jednostavno proceni postojanje i rizik od razvoja malnutricije. Iako postoji veliki broj validiranih testova, kod pacijenata u JIL često dolazi do promena u telesnom sastavu (povećanje udela vode usled edema i smanjenje mišićne mase), što zahteva primenu preciznijih metoda procene nutritivnog statusa. U tu svrhu koriste se različite laboratorijske analize (albumin, prealbumin, CRP, elektroliti, mikronutrijenti), kao i savremene metode procene telesnog sastava – bioelektrična impedansa (engl. *Bioelectrical impedance analysis* - BIA), ultrazvučna procena debljine mišića, CT analiza i druge tehnike procene telesnog sastava (42,79).

Prema preporukama ASPEN-a iz 2016. godine, kod kritično obolelih pacijenata preporučuje se primena dva validirana testa: *Nutritional Risk Screening* 2002 (NRS-2002) i NUTRIC skora (*Nutrition Risk in the Critically Ill*) (67,80–82).

NRS-2002 skor integriše procenu trenutnog nutritivnog statusa, težinu osnovne bolesti i prisustvo metaboličkog stresa, uz dodatni bod za starost ≥ 70 godina. Njegova primena omogućava ranu identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od malnutricije, kod kojih je indikovana pravovremena i intenzivnija nutritivna intervencija. Kod kritično obolelih pacijenata NRS-2002 se često koristi kao inicijalni skrining alat, jer je jednostavan za primenu, ne zahteva složene laboratorijske parametre i pokazuje dobru povezanost sa kliničkim ishodima, uključujući dužinu hospitalizacije, komplikacije i mortalitet (42,82,83).

NUTRIC skor (0–10 poena) sastoji se od šest varijabli: (1. Godine, 2. APACHE II skora, 3. SOFA skora na prijemu, 4. broj komorbiditeta, 5. broj bolničkih dana pre prijema JIL, 6. nivo IL 6). Skor ≥ 6 označava pacijente sa visokim rizikom od malnutricije, koji je povezan sa lošijom prognozom

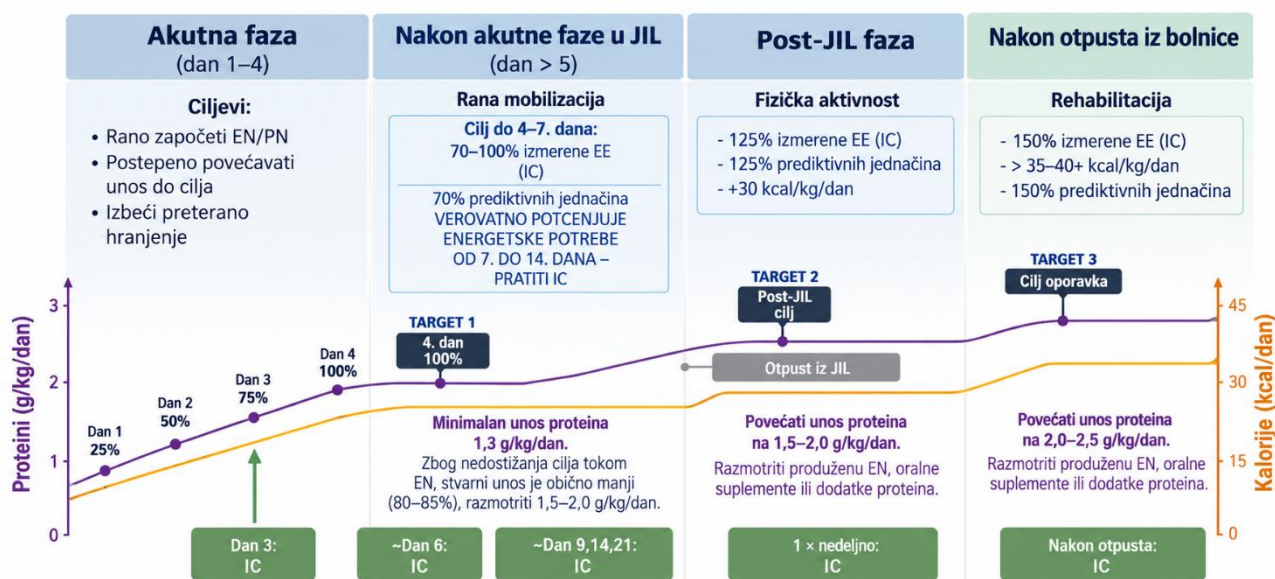
(povećanim mortalitetom i dužom mehaničkom ventilacijom). Istovremeno, ovaj skor identifikuje grupu pacijenata kod kojih bi agresivnija nutritivna terapija mogla pozitivno da utiče na ishod lečenja (60).

Modifikovani NUTRIC skor (mNUTRIC) ne uključuje IL-6, koji se često ne određuje u rutinskim laboratorijskim analizama, i ima bodovni sistem od 0 do 9. Visok nutritivni rizik definiše se kao mNUTRIC skor ≥ 5 (80,85–89). U novijoj literaturi (od 2020. godine) pominje se i modifikovani NUTRIC-S skor, koji umesto APACHE II koristi SAPS-3 skor kao meru težine bolesti (90).

Do danas, većina dostupnih skorova nije potvrđena u odnosu na klinički ishod kod bolesnika sa teškom traumom i TBI, a savremeni podaci iz literature ne ukazuju na učestalost njihove upotrebe niti na efikasnost u praćenju nutritivnog statusa ove grupe pacijenata (34,35).

1.6.2. Određivanje energetske potrebe

Energetske potrebe kritično obolelih pacijenata određuju se primenom IC ili izračunavanjem pomoću prediktivnih jednačina. U skladu sa savremenim ESPEN preporukama, u odsustvu mogućnosti merenja pomoću IC, preporučuje se primena pojednostavljene formule od 25–30 kcal/kg telesne mase na dan, uz postepeno dostizanje ciljanog energetskeg unosa tokom prvih dana lečenja (42). Kada je IC dostupna, energetskeg unos se prilagođava izmerenim vrednostima potrošnje energije, uz postepeno povećanje do punog energetskeg cilja: prvog dana obezbeđuje se približno 25% izmerenih potreba, drugog dana oko 50%, trećeg dana 75%, dok se pun energetskeg unos postiže od četvrtog dana lečenja (Slika 2) (66). Ovakav pristup omogućava kontrolisanu metaboličku adaptaciju i očuvanje fizioloških mehanizama odgovora na stres, uključujući ketogenezu i autofagiju, čime se smanjuje rizik od metaboličkog preopterećenja i komplikacija povezanih sa prekomernim energetskeg unosom.



Slika 2. Algoritam personalizovane, IC-vođene nutritivne terapije u JIL (prilagođeno prema Wischmeyer i saradnici, *Clinical Nutrition*, 2021) (66)

1.6.2.1. Određivanje energetskeg utroška

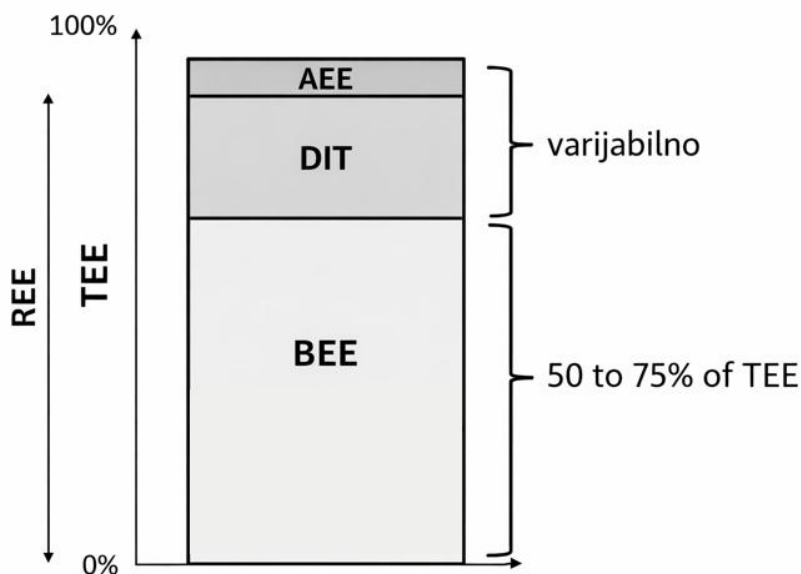
Indirektna kalorimetrija (IC) predstavlja najprecizniju metodu za određivanje energetskeg utroška kod kritično obolelih pacijenata i smatra se zlatnim standardom prema savremenim evropskim i američkim preporukama (ESPEN, ASPEN) (42,67). Njena posebna vrednost ogleda se u mogućnosti praćenja dinamičnih promena metabolizma kod pacijenata u JIL, kod kojih brojni faktori,

kao što su sistemski inflamatorni odgovor, stres, sedacija, mehanička ventilacija i trauma, značajno utiču na potrošnju energije u miru (66,91–93).

Pri interpretaciji rezultata IC važno je jasno definisati uslove u kojima se merenje vrši, jer oni direktno utiču na dobijene vrednosti. Kod zdravih osoba, bazalna energetska potrošnja (engl. *basal energy expenditure*, BEE) meri se u strogo kontrolisanim uslovima: u potpunom fizičkom i psihičkom mirovanju, u termoneutralnoj sredini i nakon najmanje 10 časova gladovanja, kako bi se isključio uticaj fizičke aktivnosti i termogeneze izazvane unosom hrane (engl. *diet-induced thermogenesis*, DIT). U takvim uslovima, BEE predstavlja minimalnu energiju potrebnu za održavanje osnovnih životnih funkcija.

Međutim, ovi uslovi su u kliničkoj praksi, a naročito kod kritično obolelih pacijenata, praktično neizvodljivi. Zbog toga se u JIL ne meri BEE, već se IC određuje energetska potrošnja u uslovima koji uključuju uticaj bolesti, terapije i nutritivnog unosa. Ova vrednost odgovara potrošnji energije u mirovanju (engl. *resting energy expenditure*, REE), koja obuhvata i komponentu termogeneze izazvane unosom nutrijenata (DIT).

Ukupna energetska potrošnja (engl. *total energy expenditure*, TEE) sastoji se od REE, DTI i energije utrošene na fizičku aktivnost (engl. *activity energy expenditure*, AEE). Ipak, kod pacijenata u JIL, gde je fizička aktivnost minimalna ili odsutna, izmerena vrednost IC praktično se može smatrati ukupnom energetsom potrošnjom (TEE) (Slika 3). Ova činjenica je od posebnog značaja za planiranje nutritivne terapije, jer omogućava direktno prilagođavanje energetskeg unosa stvarnim potrebama pacijenta. Važno je naglasiti da bi sa razvojem savremenih protokola intenzivne fizikalne rehabilitacije ova pretpostavka mogla postati manje validna, jer bi povećanje nivoa fizičke aktivnosti moglo značajno doprineti ukupnoj energetske potrošnji i zahtevati preciznije razdvajanje njenih komponenti.



Slika 3. Komponente ukupne energetske potrošnje (TEE): bazalna (BEE), termogeneza izazvana unosom hrane (DIT) i energetske utrošak fizičke aktivnosti (AEE).

Indirektna kalorimetrija je neinvazivna metoda koja omogućava individualizaciju ishrane, odnosno primenu „ciljano usmerene“ nutritivne terapije. Suprotno tome, primena uniformnih pristupa („one-size-fits-all“) ili oslanjanje isključivo na prediktivne jednačine može dovesti do značajnih odstupanja između stvarnih i procenjenih energetske potreba, što rezultira rizikom od nedovoljnog ili prekomernog unosa energije, sa potencijalno nepovoljnim kliničkim ishodima (46,66,93).

U situacijama kada IC nije dostupna, energetske potrebe se mogu proceniti pomoću prediktivnih jednačina, koje se zasnivaju na telesnoj masi, visini, polu, starosti i kliničkom stanju

pacijenta. Najčešće korišćene su Harris–Benedict, Mifflin–St Jeor, Penn State, Ireton–Jones i Faisy formule (37,94).

Jedna od najčešće korišćenih prediktivnih formula za procenu bazalne potrošnje energije (engl. *Basal Energy Expenditure – BEE*) je Harris–Benedict jednačina, koja uzima u obzir pol, telesnu masu, visinu i starost pacijenta:

- Muškarci:

$$BEE = 66.47 + (13.75 \times \text{težina [kg]}) + (5.00 \times \text{visina [cm]}) - (6.76 \times \text{godine})$$

- Žene:

$$BEE = 655.1 + (9.56 \times \text{težina [kg]}) + (1.85 \times \text{visina [cm]}) - (4.68 \times \text{godine})$$

Dobijena vrednost predstavlja procenu BEE u miru. Za procenu ukupnog energetskog utroška (engl. *Total Energy Expenditure – TEE*) koristi se korektivni faktor koji odražava metabolički stres i aktivnost:

$$TEE = BEE \times \text{faktor stresa}$$

Kod kritično obolelih pacijenata faktor stresa se obično kreće od 1.2 do 1.5, dok kod pacijenata sa teškom traumom i izraženim hipermetabolizmom može dostići i 1.8–2.0 (37). Pored toga, pojedinačna klinička stanja dodatno utiču na povećanje energetske potrošnje. Telesna temperatura ima značajan uticaj na REE, pri čemu se za svaki stepen iznad 37°C očekuje porast potrošnje energije za približno 10% (npr. temperatura od 39°C odgovara povećanju od oko 20%, odnosno faktoru 1,2). Sepsa dovodi do povećanja REE za približno 9% (faktor stresa $\approx 1,09$), dok hirurški stres povećava energetske potrošnje za oko 6% (faktor stresa $\approx 1,06$). Najizraženiji hipermetabolizam beleži se kod pacijenata sa velikim opekotinama, gde povećanje energetske potrošnje može dostići i do 100% kod zahvaćenosti više od 30% telesne površine (faktor stresa $\approx 2,0$).

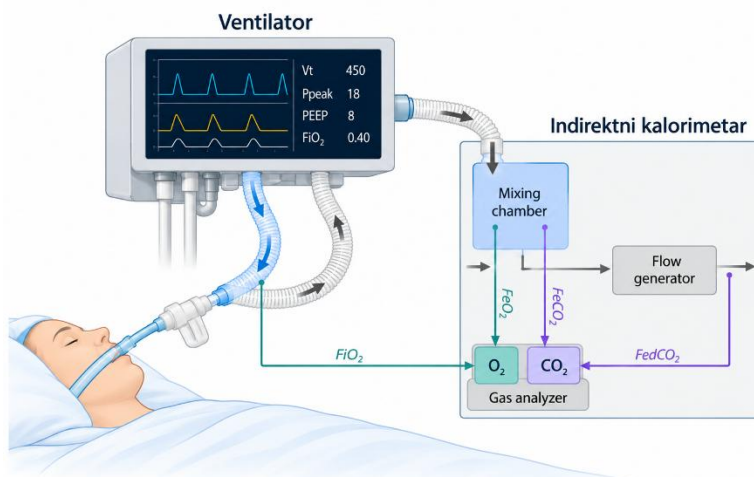
Greške ovakve procene mogu iznositi i do 30% jer su metaboličke promene kod teške traume česte i nepredvidive. Više studija je pokazalo da prediktivne jednačine, koje se standardno koriste u JIL, ne omogućavaju pouzdanu procenu energetskih potreba u ovoj grupi bolesnika, potvrđujući da IC ostaje najpouzdanija metoda za njihovo određivanje (94,95). Metaanaliza osam randomizovanih kontrolisanih studija ukazala je na potencijalnu korist nutritivne terapije vođene IC u smislu smanjenja kratkoročnog mortaliteta kod kritično obolelih, iako varijabilnost rezultata ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima radi potpunijeg razumevanja njenog kliničkog značaja (96).

1.6.2.2. Indirektna kalorimetrija

Energetski utrošak (*energy expenditure*, EE) može se meriti direktno, praćenjem oslobađanja toplote ili indirektno, analizom razmene gasova ili primenom termofilucione (Fik-ove) metode preko plućnog arterijskog katetera. Direktna kalorimetrija zasniva se na merenju temperaturnog gradijenta tela, ali je tehnički zahtevna i nepraktična za rutinsku kliničku primenu.

U uslovima JIL, indirektna kalorimetrija predstavlja jedinu praktično primenjivu metodu (97). Njena osnova je merenje potrošnje kiseonika (VO_2) i produkcije ugljen-dioksida (VCO_2), jer proizvodnja toplote proističe iz VO_2 i VCO_2 u zavisnosti od vrste oksidovanog supstrata, čime se omogućava procena oksidacije energetskih supstrata i meri EE.

Kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, IC se najčešće sprovodi pomoću posebnog uređaja koji može biti integrisan u aparat za mehaničku ventilaciju ili odvojen od njega. U situacijama kada potpuna IC nije dostupna, EE se može proceniti i parcijalno, korišćenjem kvantitativne kapnometrije (na osnovu merenja VCO_2 i ventilacionih parametara). Alternativno, kod manjeg broja pacijenata kod kojih je plasiran plućni arterijski kateter (u strogo indikovanim situacijama), EE se može proceniti primenom Fik-ove metode (96–98).



Slika 4. Primena IC u JIL: IC integrisan u sistem mehaničke ventilacije

Osnovni princip metode može se slikovito prikazati kao sistem „povezanih zupčanika“, koji predstavljaju integrisane komponente metabolizma. Prvi „zupčanik“ čine pluća, gde kiseonik iz inspiratornog vazduha prelazi u krv, prvenstveno vezivanjem za hemoglobin u eritrocitima. Drugi „zupčanik“ predstavlja kardiovaskularni sistem, koji transportuje kiseonik i nutritivne supstrate do tkiva. Nutrijenti dospevaju u cirkulaciju kontinuirano, razgradnjom glikogena i lipida, kao i putem glukoneogeneze i metabolizma proteina, dok se intermitentno unose putem gastrointestinalnog trakta. Treći „zupčanik“ su ćelije, u kojima se odvija oksidacija supstrata u mitohondrijama. Tokom ovog procesa dolazi do stvaranja ATP, osnovne energetske jedinice ćelije. U mitohondrijama se protoni izdvajaju iz nutritivnih molekula, stvarajući protonski gradijent, dok se konačno vezuju za kiseonik, formirajući vodu. Ugljen-dioksid nastaje kao krajnji produkt oksidativnog metabolizma i transportuje se putem krvi nazad do pluća, gde se eliminiše izdahom.

Za izvođenje kompletne IC potrebno je meriti sledeće parametre: volumen inspiratornog gasa (V_i), frakciju inspiratornog kiseonika (FiO_2), volumen ekspiratornog gasa (V_e), frakciju kiseonika u izdahnutom gasu (FeO_2) i koncentraciju ugljen-dioksida u izdahnutom gasu ($FeCO_2$). Na osnovu ovih vrednosti izračunavaju se VO_2 i VCO_2 prema sledećim jednačinama:

- $VO_2 = V_i \times FiO_2 - V_e \times FeO_2$
- $VCO_2 = V_e \times FeCO_2$

Njihov odnos predstavlja respiratorni količnik (RQ, *Respiratory Quotient*) koji odražava relativni udeo oksidacije različitih makronutrijenata:

- $RQ = VCO_2 / VO_2$

Vrednosti RQ približno iznose 1,0 za ugljene hidrate, oko 0,7 za lipide i oko 0,8 za proteine, dok se u kliničkoj praksi fiziološki opseg najčešće kreće između 0,67 i 1,2 (98).

Energetski utrošak se najčešće izračunava primenom skraćene Weir-ove jednačine, pri čemu faktor 1,44 predstavlja konverzioni koeficijent kojim se vrednosti izražene u ml/min prevode u dnevne vrednosti (L/dan), uzimajući u obzir da dan ima 1440 minuta (24×60):

$$REE \text{ (kCal/dan)} = 1.44 \cdot (3.94 \cdot VO_2 + 1.11 \cdot VCO_2)$$

Kompletna Weir-ov formula uključuje i korekciju za oksidaciju proteina na osnovu izlučivanja azota urinom (urinary nitrogen, UN)), ali se ređe koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi zbog potrebe za prikupljanjem 24-časovnog urina, što je tehnički zahtevno i kod pojedinih pacijenata neizvodljivo (npr. anurija) (91).

$$REE \left(\frac{kCal}{dan} \right) = 1.44 \cdot (3.94 \cdot VO_2 + 1.11 \cdot VCO_2) - 2.17 UN \left(\frac{g}{dan} \right)$$

Tabela 1. Normativne vrednosti parametara indirektne kalorimetrije

Parametar	Normativne vrednosti	Napomena
VO ₂	90–120 ml/min/m ²	Validno za BMI između 18,5 i 30 kg/m ² ; ne važi za kritično obolele sa znatno većim VO ₂ vrednostima
VCO ₂	50–90 ml/min/m ²	—
RQ	0,67–1,2	Zависи od supstrata
EE	20–45 kcal/kg/dan	—
Koeficijent varijacije (VO ₂ , VCO ₂)	≤10% varijacije tokom 30 min merenja	—

VO₂ – potrošnja kiseonika; VCO₂ – produkcija ugljen-dioksida; RQ – respiratorni količnik; EE – energetske utrošak; BMI – indeks telesne mase.

Kompletna IC omogućava i procenu oksidacije pojedinačnih makronutrijenata, čime se dobija detaljniji uvid u metabolički status pacijenta. Efikasnost proizvodnje ATP razlikuje se između supstrata, pri čemu je oksidacija glukoze energetski najpovoljnija, dok je oksidacija proteina metabolički najmanje efikasna (Tabela 2).

Tabela 2. Metaboličke karakteristike makronutrijenata

Makronutrijent	ATP	Energija (kcal/g)	RQ	Potrošnja O ₂ po molu ATP
Glukoza	36	4	1,0	3,72
Lipidi (palmitat)	131	~9,1	~0,70	~3,93
Proteini	~23	~4	~0,80	~4,96

Napomena: vrednosti za lipide i proteine zavise od sastava masnih i amino kiselina i predstavljaju aproksimacije za tipične molekule (npr. palmitat).

Odstupanja od ovih vrednosti mogu ukazivati na metaboličke poremećaje, ali i na tehničke greške u merenju (tabela 3).

Tabela 3. Mogući uzroci promena u rezultatima indirektne kalorimetrije

Rezultati IC	Klinički uzroci	Metabolički uzroci
Povećan VCO ₂ i RQ > 1,2	Prekomerna ishrana, hiperventilacija	Hipermetabolizam
Povećan VO ₂	Prekomerna ishrana, sepsa, hipertermija, agitacija, hipertireoza, feohromocitom	Hipermetabolizam
Smanjen VCO ₂ i RQ < 0,67	Nedovoljna ishrana, curenje vazduha, β-blokatori	Hipometabolizam
Smanjen VO ₂	Nedovoljna ishrana, hipotermija, spavanje, hipotireoza, miorelaksacija, paraliza, koma, sedativi	Hipometabolizam

VO₂ – potrošnja kiseonika; VCO₂ – produkcija ugljen-dioksida; RQ – respiratorni količnik;

Parcijalna procena EE može se sprovesti primenom Fick-ovog principa kod pacijenata sa plasiranim plućnim arterijskim kateterom. Ova metoda podrazumeva određivanje VO₂ na osnovu merenja srčanog minutnog volumena (termodiluciona metoda) i razlike u sadržaju kiseonika između arterijske i mešane venske krvi (tabela 4). Na osnovu dobijenog VO₂, EE se procenjuje uz

pretpostavku fiksnog RQ. Sadržaj kiseonika u 100 ml krvi zavisi od koncentracije hemoglobina i pri potpunoj saturaciji iznosi približno 13–14 ml O₂/ 100 ml krvi, pri čemu postoji gotovo linearna veza između sadržaja kiseonika i njegove saturacije. Na osnovu izračunatog VO₂, EE se može jednostavno proceniti primenom odnosa $EE \approx VO_2 \text{ (ml/min)} \times 7$, uz pretpostavku RQ od 0,83. Ograničenje ove metode je to što izračunati VO₂ predstavlja samo trenutnu („snapshot“) vrednost u momentu merenja, dok greška termodilucione metode iznosi približno 15% usled varijacija minutnog volumena srca tokom respiratornog ciklusa. Takođe, saturacija kiseonika u mešanoj venskoj krvi (SvO₂) može biti precenjena zbog šantovanja arterijske krvi iz bronhijalnih krvnih sudova, što dovodi do potcenjivanja VO₂, a samim tim i EE (99).

Tabela 4. Fick-ov metod (termodilucija) i prateće jednačine

Parametar / jednačina	Izraz
Sadržaj O ₂ u arterijskoj krvi (CaO ₂)	$CaO_2 = (Hb \times 1,38 \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$
Sadržaj O ₂ u mešanoj venskoj krvi (CvO ₂)	$CvO_2 = (Hb \times 1,38 \times SvO_2) + (0,003 \times PvO_2)$
	$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times CO \times 10$
Fick-ova jednačina za VO ₂	Ili $VO_2 = 1,38 \times Hb \times CO \times (SaO_2 - SvO_2) / 10$

Napomena: Hb – koncentracija hemoglobina; SaO₂ / SvO₂ – saturacija O₂ u arterijskoj / mešanoj venskoj krvi; PaO₂ / PvO₂ – parcijalni pritisak O₂ u arterijskoj / venskoj krvi; CO – minutni volumen srca (L/min); 1,38 – kapacitet vezivanja O₂ za Hb (može varirati 1,34–1,39 prema literaturi)

U kliničkoj praksi, IC se može primenjivati i kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, integracijom analizatora gasova u ventilatorni sistem, što omogućava kontinuirano ili intermitentno praćenje metaboličkih potreba. Njena primena je i dalje ograničena u mnogim JIL zbog nedostupnosti opreme i tehničkih zahteva. Tek u poslednje vreme, napredak tehnologije i sve veće preopoznavanje značaja precizne procene energetskog utroška kod kritično obolelih doprineli su širem uvođenju IC u rutinsku kliničku praksu, izvan laboratorijskih istraživanja. Iako su cena i kompleksnost uređaja i dalje izazov, savremeni IC su često integrisani u aparate za mehaničku ventilaciju, čime je njihova primena dodatno olakšana (91,96–99).

Indirektna kalorimetrija kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji ili spontanom disanju može se sprovoditi metodom „udah po udah“ (breath-by-breath) ili primenom komore za mešanje gasova (mixing chamber). Kod breath-by-breath pristupa, sastav i protok respiratornih gasova mere se kontinuirano u ventilatornom sistemu, pri čemu se signali analizatora gasova i merača protoka sinhronizuju radi izračunavanja VO₂ i VCO₂ za svaki pojedinačni respiratorni ciklus. U ovom pristupu koristi se Haldane-ova transformacija za procenu inspiratornog volumena (Vi) na osnovu ekspiratornog volumena (Ve), dok se EE izračunava primenom Weir-ove jednačine i prikazuje kao prosečna vrednost tokom perioda merenja (99,100).

Prednost ove metode je visoka osetljivost na dinamičke promene metabolizma, ali je istovremeno podložna greškama usled ograničenja u vremenu odziva senzora i softverske obrade podataka.

U situacijama kada potpuna IC nije dostupna, energetski utrošak se može proceniti i parcijalno, korišćenjem kvantitativne kapnometrije, na osnovu merenja VCO₂ i ventilacionih parametara. U tom slučaju, EE (kcal/dan) može se približno izračunati prema odnosu: $EE \approx VCO_2 \text{ (ml/min)} \times 8$, uz pretpostavku RQ od 0,89, što odgovara standardnom nutritivnom unosu (≈20% proteina, 30% lipida i 50% ugljenih hidrata).

Međutim, kod kritično obolelih pacijenata vrednosti RQ mogu značajno odstupati. Na primer, u ranoj fazi kritične bolesti, uz dominantnu lipolizu (≈60%) i smanjenu oksidaciju proteina (≈10%), RQ može iznositi oko 0,73. U takvim uslovima, pretpostavka fiksnog RQ dovodi do greške u proceni energetskog utroška koja može iznositi i do 15%.

Zbog aproksimativne prirode ove metode, u kliničkoj praksi se često koriste zaokruženi koeficijenti (7 ili 8), radi pojednostavljenja proračuna. Ipak, zbog složenosti merenja i varijabilnosti RQ kod pacijenata u JIL, smatra se da je procena EE zasnovana na potrošnji kiseonika (VO_2) preciznija u odnosu na onu zasnovanu isključivo na VCO_2 . U skladu s tim, parcijalna IC je značajno manje pouzdana u poređenju sa kompletnom IC (98).

Pouzdanost merenja IC u velikoj meri zavisi od striktno primene standardizovanih uslova izvođenja. U cilju smanjenja potencijalnih izvora greške, pre merenja se izbegava aspiracija endotrahealnog tubusa najmanje 20 minuta, kao i promene parametara mehaničke ventilacije u periodu od 60–120 minuta. Posebna pažnja posvećuje se tehničkim aspektima merenja, uključujući redovnu kalibraciju uređaja i prevenciju kondenzacije u sistemu, adekvatnim izborom filtera, pravilnim pozicioniranjem linija za uzorkovanje gasa i odlaganjem inhalacione terapije do završetka merenja.

Za validnu procenu EE neophodno je postizanje stabilnog stanja (steady state), koje podrazumeva minimalne varijacije VO_2 i VCO_2 tokom vremena (koeficijent varijacije <5% u trajanju od 5 minuta ili <10% tokom 25–30 minuta) i predstavlja ključni preduslov za pouzdanost dobijenih vrednosti.

Na tačnost merenja mogu značajno uticati i klinički uslovi koji dovode do gubitka respiratornih gasova ili promene njihovog sastava, kao što su prisustvo curenja vazduha (npr. drenaža grudnog koša, bronhopleuralna fistula ili neadekvatan pritisak u balonu endotrahealnog tubusa), visoke vrednosti PEEP-a, kao i povišene inspiratorne koncentracije kiseonika ($FiO_2 >60\%$), koje mogu dovesti do netačnosti usled ograničenja Haldaneove transformacije.

Interpretacija rezultata dodatno se oslanja na analizu RQ, pri čemu vrednosti van opsega (0,67–1,3) zahtevaju oprezno tumačenje ili ponavljanje merenja, jer mogu ukazivati na tehničke greške (npr. curenje vazduha, poremećaje ventilacije), ali i na neadekvatan nutritivni unos, uključujući prekomernu ili nedovoljnu ishranu.

Na tačnost merenja IC mogu uticati i određene napredne terapijske procedure koje menjaju razmenu gasova ili acidobazni status pacijenta. Tu spadaju ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), kontinuirana zamena bubrežne funkcije (CRRT, *continuous renal replacement therapy*), kao i sistem za ekstrakorporalnu podršku funkcije jetre (MARS, *Molecular Adsorbent Recirculating System*).

Kod pacijenata na ECMO, deo razmene gasova odvija se izvan pluća, u ekstrakorporalnom krugu, što može dovesti do potcenjivanja potrošnje kiseonika i produkcije ugljen-dioksida ukoliko se analizira isključivo respiratorni gas iz ventilatora. Teorijski, preciznija procena energetske potrošnje može se postići kombinovanjem analize gasova iz ventilatora i ECMO sistema, ali je ovakav pristup tehnički zahtevan i retko primenljiv u rutinskoj kliničkoj praksi.

Slično tome, kod pacijenata CRRT, dolazi do promena u koncentraciji gasova i acidobaznom statusu, što potencijalno može uticati na rezultate IC. Predloženo je da se u ovim slučajevima dodatno koristi analiza gasova iz CRRT sistema, kako bi se poboljšala tačnost merenja. Ipak, dostupni podaci ukazuju da CRRT dovodi do relativno malih odstupanja u proceni energetske potrošnje IC, te se ova metoda i dalje može smatrati prihvatljivom u ovoj populaciji bolesnika (98).

1.6.3. Planiranje nutritivne terapije

Planiranje ishrane kod teško traumatizovanih pacijenata u JIL zasniva se na individualnoj proceni nutritivnih potreba, funkcionalnog statusa gastrointestinalnog trakta i dinamici bolesti. Nakon hemodinamske stabilizacije pacijenta, neophodno je pravovremeno planirati započinjanje rane EN, ukoliko oralni unos nije moguć.

Bez obzira na nutritivni status pre hospitalizacije, svi pacijenti sa teškom traumom, naročito sa TBI, svrstavaju se u kategoriju pacijenata sa visokim nutritivnim rizikom, rizikom od malnutricije i razvoja ICUAW (19,59,101). Stoga se rana i adekvatna nutritivna terapija smatra značajnim benefitom kod ovih pacijenata.

U prvoj fazi planiranja određuju se energetske i proteinske potrebe pacijenta. Najpreciznija metoda za procenu energetskog utroška je IC, na osnovu koje se određuju energetske potrebe pacijenta, ali se u njenom odsustvu može koristiti procena pomoću validiranih prediktivnih formula. Ranu EN treba započeti u prvih 48h od prijema u JIL.

Prema ESPEN smernicama, u odsustvu IC, energetske cilj može se jednostavno odrediti pomoću pojednostavljene formule: 25 kcal/kg/dan u akutnoj, a 30 kcal/kg/dan u hroničnoj fazi. Tokom prva tri dana cilj se postepeno dostiže, zatim se održava do sedmog dana, a nakon toga povećava na približno 30 kcal/kg/dan i više u fazi oporavka. Kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji preporučuje se određivanje energetskog unosa prema izmerenoj EE pomoću IC (66). U akutnoj fazi traume primenjuje se hipokalorijska ishrana (do 70% EE), dok se nakon trećeg dana unos energije može povećati na 80–100% EE (95). Preporučeni proteinski unos iznosi 1,3 g/kg/dan, koji se postepeno dostiže u prva tri dana, dok ASPEN smernice u hroničnoj fazi oporavka preporučuju povećanje unosa do 2 g/kg/dan (42,67,102).

Osnovni pristup podrazumeva plasiranje nazogastrične sonde, dok se kod pacijenata sa povećanim rizikom od aspiracije ili dokazanom intolerancijom preporučuje postpilorično, odnosno jejunalno plasiranje sonde u skladu sa smernicama (42). U slučaju pojave intolerancije preporučuje se kontinuirana EN umesto bolusne. Meta-analize su pokazale da kontinuirana ishrana značajno smanjuje učestalost dijareje u poređenju sa bolusnom primenom, dok razlike u drugim ishodima nisu uočene (103–105). Iako bolusna ishrana može povećati zapreminu želuca i protok u mezenteričnoj arteriji, ove razlike nemaju uvek klinički značaj. Smatra se da oba pristupa mogu omogućiti postizanje nutritivnih ciljeva, uz izbor metode prema toleranciji pacijenta i organizacionim mogućnostima JIL. Bolusna ishrana, s druge strane, može obezbediti veći stimulans sintezi proteina u fazi oporavka (104).

Nakon definisanja energetskih i proteinskih ciljeva, odabira nutritivne formule i obezbeđivanja adekvatnog puta ishrane, sledi praćenje nutritivne terapije, procena tolerancije i efekata terapije (BIA, ultrazvuk mišića, laboratorijske analize) (32,79).

Najčešće prepreke u ostvarivanju nutritivnih ciljeva uključuju gastrointestinalnu intoleranciju, povećan GRV, dijareju, kao i prekinu EN zbog dijagnostičkih ili operativnih procedura (38). Zbog toga je pažljivo planiranje vremena operacija i koordinacija sa hirurškim timom od posebnog značaja za minimizaciju energetskog deficita.

U situacijama kada se predviđa nemogućnost postizanja energetskog cilja putem EN, bilo zbog intolerancije ili čestih prekinu, preporučuje se primena suplementne PN u energetskom obimu koji nedostaje do ciljanog unosa. Posebna pažnja posvećuje se uravnoteženom odnosu makronutrijenata (ugljenih hidrata, masti i proteina), kao i adekvatnom unosu mikroelemenata, oligoelementa i vitamina (55). Tokom faze oporavka, nakon odvajanja pacijenta od mehaničke ventilacije, nutritivna terapija ostaje od ključnog značaja. Kod pacijenata koji zbog slabosti, disfagije ili delirijuma još uvek nisu sposobni za adekvatan oralni unos, preporučuje se privremeno zadržavanje NG sonde i, po potrebi, suplementna PN. Sa početkom oralnog unosa, sprovodi se fortifikacija hrane i primena oralnih nutritivnih suplemenata radi prevencije nutritivnog deficita (28,42). Fortifikacija hrane podrazumeva obogaćivanje standardnih obroka dodatnim energetskim i proteinskim komponentama, kao i mikronutrijentima, sa ciljem povećanja nutritivne gustine bez značajnog povećanja volumena obroka. Ovaj pristup omogućava postizanje nutritivnih ciljeva kod pacijenata sa smanjenim apetitom ili ograničenim oralnim unosom.

Imunonutricija zauzima značajno mesto u nutritivnom planu i preporučuje se od prvih dana lečenja, naročito kod pacijenata sa teškom traumom i usporenim oporavkom. Dodatne doze glutamina u okviru EN (0,2–0,3 g/kg/dan) mogu se primenjivati tokom prvih pet dana, a kod komplikovanog zarastanja rana i duže, do 10–15 dana (28,42,106).

1.7. Uloga kliničke ishrane u teškoj traumi

Teška trauma, posebno u kombinaciji sa opsežnim hirurškim intervencijama, može izazvati značajne imunološke poremećaje (107). Ovi poremećaji uključuju hiperaktivaciju i deaktivaciju

monocita, poremećaje funkcije koštane srži i promene u regulatornim mehanizmima imunološkog odgovora. Rezultat je smanjenje odnosa CD4:CD8 ispod 1, što može potrajati više od dve nedelje nakon povrede (107).

Hirurške intervencije dovode do značajne inhibicije proliferacije limfocita nakon stimulacije mitogenima, a oslobađanje prostaglandina E2 iz makrofaga igra ključnu ulogu u ovom procesu. U ovom kontekstu, povećava se sinteza proinflammatoryh medijatora poput IL-6 i TNF- α , što korelira sa posttraumatskim infekcijama (50,101,107). U isto vreme, smanjuje se sinteza IL-2, IL-3 i γ -IFN, dodatno oslabivši odbrambene sposobnosti organizma. Velike hirurške intervencije takođe inhibiraju diferencijaciju B ćelija i sintezu IgM, dok su nivoi IgA i IgG normalni ili povećani (26). Neutrofili, eozinofili i monociti/makrofagi bore se protiv bakterija proizvodnjom reaktivnih kiseoničnih radikala koji ubijaju nefagocitovane bakterije, ali u isto vreme mogu oštetiti okolno tkivo. Njihova neutralizacija zahteva glutation pa postoperativni oksidativni stres često uzrokuje iscrpljivanje glutationa, dodatno oštećujući organizam (19,53,107).

Imunološki odgovor na traumu mnogo je složeniji od ranije predloženog modela „dva udarca” (second hit theory). Ovaj model sugerise da trauma predstavlja prvi udarac na imuni sistem, uzrokujući inflamaciju praćenu imunosupresijom (107). U ovom stanju imunosupresije, drugi udarac dolazi u obliku bolničke infekcije ili velike hirurške intervencije, što dovodi do intenzivnijeg imunološkog odgovora i znakova sistemske inflamatorne reakcije. Kliničke studije pokazuju da je stepen imunosupresije proporcionalan težini traume, uz značajnu povezanost između nivoa imunosupresije i rizika od sepse (101). Dalja istraživanja su pokazala da sve ćelije imunološkog sistema, kako urođenog tako i stečenog, pokazuju dualnu ekspresiju i simultanu aktivaciju proinflammatoryh i antiinflammatoryh procesa. Ova kompleksna dešavanja, nazvana „genomskom olujom,” ukazuju na to da se komplikacije imunološkog odgovora javljaju ne samo zbog antiinflammatoryh odgovora, već zbog produženog disbalansa između ovih procesa koji se odvijaju paralelno.

Dugo intenzivno lečenje pacijenta sa teškom traumom dovodi do hronične kritične bolesti koju objašnjava koncept sindroma perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma (engl. *Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome* - PICS). Ovaj klinički endotip naglašava da loš nutritivni status, odloženo zarastanje rana i visoka osetljivost na infekcije proizilaze iz perzistentne blage inflamacije i disbalansa između urođenog i stečenog imuniteta. Ovaj disbalans uključuje paralizu makrofaga, povećanje broja mijeloid-supresorskih ćelija i smanjenje broja i funkcije efektorskih T ćelija, što vodi do progresivnog katabolizma i povećane osetljivosti na rekurentne infekcije (5,53,108).

U ovom kontekstu, nutritivna terapija pokazuje pozitivan uticaj na oslabljen imunološki sistem, posebno određeni nutrijenti kao što su glutamin i antioksidativni vitamini, koji doprinose očuvanju funkcije imunološkog sistema i smanjenju rizika od infekcija (109). Pored toga, ishrana može imati direktan imunomodulatorni efekat, utičući kako na ćelijski imunitet, tako i na inflamatorni odgovor. Pokazano je da primena imunonutricije može dovesti do povećanja broja i funkcije CD4+ i CD8+ T limfocita, kao i povoljnijeg odnosa CD4/CD8. Istovremeno, ovakav pristup povezan je sa smanjenjem nivoa proinflammatoryh citokina, poput IL-6 i TNF- α , čime se ublažava sistemski inflamatorni odgovor i doprinosi očuvanju imunološke homeostaze. Ovi efekti su povezani sa bržim oporavkom i nižom učestalošću infektivnih komplikacija, što dodatno potvrđuje značaj nutritivne terapije kod teško traumatizovanih bolesnika (110,111).

1.7.1. Uloga rane enteralne ishrane

Istorijski gledano, EN je prvobitno bila rezervisana za pacijente sa očekivanom nemogućnošću oralnog unosa dužom od 10 dana, pod uslovom da je gastrointestinalni trakt očuvan i funkcionalan. Međutim, savremeni stavovi i klinička iskustva potvrđuju da rana EN ishrana (u prvih 24–48 sati od prijema) ima višestruke koristi u lečenju kritično obolelih (42).

Klinički dokazi koji se odnose na populaciju sa teškom traumom dodatno potvrđuju korist rane EN. Chuntrasakul i saradnici su u randomizovanoj kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa teškom traumom pokazali da je rana EN bila povezana sa nižim mortalitetom, manjom učestalošću

komplikacija, kraćim boravkom u JIL i bržim odvajanjem od mehaničke ventilacije u poređenju sa kasno započetom ishranom. Takođe, u grupi koja je primala ranu EN zabeležen je manji gubitak telesne mase i povoljniji azotni balans (112). Suprotno tome, u pilot randomizovanoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa akutnom cervikalnom povredom kičmene moždine, rana EN nije pokazala razliku u učestalosti infekcija, nutritivnom statusu, komplikacijama pri hranjenju, trajanju mehaničke ventilacije niti dužini boravka u JIL u odnosu na kasno započetu EN (Dvorak i saradnici) (113). U metaanalizi Doiga i saradnika, koja je obuhvatila tri randomizovane studije sa ukupno 126 teško traumatizovanih pacijenata, zaključeno je da rana EN, započeta unutar 24 sata od traume, može imati povoljan uticaj na preživljavanje (114). Na osnovu dostupnih dokaza, savremene preporuke sugerišu primenu rane EN kod pacijenata sa abdominalnom traumom, nakon što je potvrđen ili obnovljen kontinuitet gastrointestinalnog trakta (67).

Kod pacijenata sa TBI, metaanaliza Yanga i saradnika, koja je obuhvatila sedam randomizovanih kontrolisanih studija pokazala je da EN dovodi do povećanja nivoa serumskih proteina, smanjenja rizika od infekcija, skraćivanja boravka u JIL i poboljšanja GKS. Iako nije potvrđeno značajno smanjenje mortaliteta, navedeni rezultati ukazuju da rana EN ima pozitivan efekat na metaboličke i imunološke parametre kod pacijenata sa TBI (115).

Dokazi koji se odnose na populaciju kritično obolelih iz metaanalize randomizovanih kontrolisanih studija pokazale su da rana EN, u poređenju sa kasno započetom, ne utiče značajno na mortalitet, ali je povezana sa manjim rizikom od infektivnih komplikacija (41).

Pored toga, rana EN ima važnu ulogu u očuvanju crevne barijere i prevenciji i ublažavanju gastrointestinalne disfunkcije, koja je česta kod teško traumatizovanih pacijenata — prema podacima iz literature, prisutna je kod oko trećine obolelih, naročito onih sa TBI i povredama kičme (38). Novije studije ukazuju da je gastrointestinalna disfunkcija u traumi klinički značajan prediktor nepovoljnog ishoda: povezana je sa produženim boravkom u bolnici, većom učestalošću infektivnih i tromboembolijskih komplikacija, sniženim serumskim vrednostima prealbumina i povišenim nivoima CRP. Rana primena EN može značajno doprineti očuvanju motiliteta, prevenciji intolerancije i ranijem dostizanju nutritivnih ciljeva (112).

Iako su rezultati randomizovanih i opservacionih studija delimično neujednačeni u pogledu uticaja rane EN na kliničke ishode, većina dostupnih dokaza ukazuje na brojne benefite ovog pristupa, uključujući modulaciju imunskog odgovora, smanjenje incidencije infektivnih komplikacija (naročito pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom i sepsom) i ukupnog mortaliteta kod teško traumatizovanih pacijenata.

1.7.2. Uloga imunonutricije

Imunonutricija se definiše kao primena specifičnih imunonutrijenata, koji imaju sposobnost modulacije imunskog odgovora organizma na stres. Prema najnovijim smernicama ASPEN i ESPEN, imunomodulacija se prvenstveno zasniva na unosu arginina, glutamina, omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acids* – ω -3 PUFAs), odnosno eikozapentaenske (EPA) i dokosaheksaenske kiseline (DHA), kao i nukleotida (42,67,69).

Kliničke studije pokazale su da imunonutricija povoljno moduliše inflamatorni odgovor na povredu i infekciju, čime se poboljšava klinički ishod kod onkoloških bolesnika, kao i kod pacijenata sa opekotinama i traumom (110). Prema savremenim preporukama, imunonutricija se posebno preporučuje kod teško traumatizovanih pacijenata, naročito onih sa TBI i opekotinama, kod kojih je potvrđen povoljan uticaj na oporavak i smanjenje infektivnih komplikacija (26,42,116).

Međutim, rezultati kliničkih studija nisu jednoznačni kada su u pitanju kritično oboleli pacijenti generalno. Starije randomizovane studije ukazivale su na potencijalne koristi enteralnih imunonutritivnih formula u smislu smanjenja stope infekcija, trajanja mehaničke ventilacije i dužine hospitalizacije u JIL. Ipak, Heyland i saradnici u velikoj metaanalizi koja je obuhvatila 22 randomizovane studije pokazali su da je jedini statistički potvrđen benefit imunonutricije kod kritično obolelih smanjenje učestalosti infektivnih komplikacija, dok je čak zabeležen veći mortalitet u određenim grupama bolesnika koje su primile imunonutriciju (111). Mazaki i saradnici sprovedli su

obimnu metaanalizu koja je obuhvatila 74 studije i 7572 pacijenta nakon gastrointestinalne hirurgije, pri čemu je primena enteralnih imunonutritivnih formula bila povezana sa značajnim smanjenjem učestalosti infekcija, sepse i mortaliteta (117). Zbog heterogenosti ispitivanih populacija i nekonzistentnosti rezultata, zvanične preporuke ne podržavaju rutinsku primenu imunonutricije kod svih pacijenata u opštim JIL.

Omega-3 masne kiseline predstavljaju jednu od najviše proučavanih komponenti imunonutricije. Njihovo dejstvo zasniva se na očuvanju integriteta intestinalne barijere, prevenciji infekcija i bržem zarastanju rana (118). Ove masne kiseline sprečavaju oštećenje okludentnih veza i ublažavaju citokinima indukovano permeabilnost epitela smanjenjem inflamatornog odgovora. EPA i DHA doprinose očuvanju mukoznog integriteta creva redukujući IL-4–posredovanu permeabilnost, dok mešavina masti oslobođenih tokom digestije oblaže sluznicu i sprečava adherenciju i translokaciju bakterija (119). Takođe, ω -3 PUFAs mogu ublažiti ili čak preokrenuti oštećenje izazvano intestinalnom ishemijom/reperfuzijom, čime doprinose očuvanju funkcionalnosti crevne barijere (118).

Ipak, rezultati velikih kliničkih studija ukazuju na značaj načina primene i doziranja. U INTERSEPT studiji pokazano je da rana enteralna ishrana obogaćena EPA, gama-linolenskom kiselinom i antioksidansima kod bolesnika u ranoj fazi sepse dovodi do smanjenja učestalosti teškog oblika sepse, organske disfunkcije, kraćeg trajanja mehaničke ventilacije i boravka u JIL, kao i ukupne dužine hospitalizacije (120). Međutim, metodološka ograničenja ove studije ukazuju na potrebu za oprezom u interpretaciji rezultata.

Nasuprot tome, EDEN-OMEGA i OMEGA studije nisu potvrdile kliničku korist primene ω -3 masnih kiselina kod pacijenata sa akutnim oštećenjem pluća i ARDS-om, a u pojedinim analizama sugerisana je i potencijalna štetnost, uključujući povećanje mortaliteta. Važan aspekt ovih studija jeste način primene, s obzirom na to da su ω -3 masne kiseline davane u bolusima, nezavisno od standardne enteralne ishrane, što može objasniti izostanak očekivanog efekta (121,122). Dodatno, podaci iz studija poput STRENGTH ukazuju na mogućnost neželjenih efekata pri primeni visokih doza ω -3 masnih kiselina, uključujući povećan rizik od atrijske fibrilacije, što sugerise da je bezbednost ovih preparata dozna zavisna (123).

Tokom pandemije COVID-19, više manjih randomizovanih studija ispitalo je efekat parenteralne i enteralne suplementacije ω -3 masnim kiselinama kod kritično obolelih bolesnika, pri čemu je zabeležen antiinflamatorni efekat uz smanjenje nivoa IL-6 i CRP, kao i skraćenje boravka u JIL i bolnici. Langlois i saradnici u metaanalizi koja je obuhvatila kritično obolele pacijente sa akutnim respiratornim distres sindromom ili sepsom pokazali su da primena ω -3 PUFA kod pacijenata sa ARDS-om poboljšava oksigenaciju, odnosno odnos $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ u ranoj i kasnijoj fazi bolesti. Primećen je i trend ka kraćem trajanju mehaničke ventilacije i boravka u JIL, ali bez značajnog uticaja na mortalitet, dužinu hospitalizacije ili infektivne komplikacije. Ukupno, rezultati sugerisu potencijalnu korist ω -3 PUFA kao imunonutricije, ali bez jasnog efekta na ključne kliničke ishode (122). Međutim, rezultati većih i metodološki robusnijih studija nisu potvrdili ove nalaze u celosti. Ovi efekti nisu potvrđeni pri primeni visokih doza, što dodatno naglašava značaj individualizacije terapije (124).

Sve je više dokaza koji sugerisu da ω -3 PUFA mogu imati značajno neuroprotektivno dejstvo kod pacijenata sa TBI (125). Nedavno objavljena metaanaliza Yanga i saradnika pokazala je da primena imunonutritivnih formula sa ω -3 PUFAs kod pacijenata sa teškom TBI značajno skraćuje dužinu hospitalizacije, smanjuje stopu infekcija i pozitivno utiče na oporavak, bez značajnog efekta na mortalitet (115). Zabeležene su razlike u vrednostima ukupnih serumskih proteina, stopi plućnih infekcija, dužini boravka u JIL i GKS (106,115).

Glutamin je najšire proučavana aminokiselina u okviru imunonutricije. Iako je u fiziološkim uslovima neesencijalan, tokom stresa i kritične bolesti postaje esencijalan nutrijent. On predstavlja važan energetske supstrat i prekursor za imunske ćelije i enterocite, doprinosi očuvanju crevne barijere, strukture crevne sluznice i redoks homeostaze, čime se održava ravnoteža između slobodnih radikala i antioksidanata u organizmu. Eksperimentalne studije dosledno potvrđuju da glutamin

poboljšava reparaciju tkiva, smanjuje oksidativni stres putem sinteze glutaciona, poboljšava funkciju imunskog sistema i sprečava bakterijsku translokaciju stimulacijom proliferacije enterocita (29,106).

Iako eksperimentalni podaci ukazuju na njegov povoljan efekat, rezultati velikih kliničkih studija su kontradiktorni. REDOXS studija ispitivala je značaj primene glutamina i antioksidanasa kod septičnih bolesnika sa multiorganskom disfunkcijom. Pokazano je da rana primena glutamina ili antioksidanasa ne poboljšava klinički ishod. Naprotiv, rana primena glutamina kod kritično obolelih sa multiorganskom disfunkcijom i u stanjima šoka bila je udružena sa povišenim mortalitetom (126). Ovi rezultati se delimično objašnjavaju visokim dozama i kombinovanom enteralnom i parenteralnom primenom.

Nasuprot tome, prema preporukama ESPEN, primena glutamina je opravdana kod kritično obolelih pacijenata sa traumom i opekotinama, u dozi od 0,2–0,3 g/kg/dan uz EN tokom prvih pet dana, uz mogućnost produženja do 15 dana kod komplikovanog zarastanja rana (42,67,106).

Arginin, kao uslovno esencijalna aminokiselina u stanjima hipermetabolizma, ima ključnu ulogu u regulaciji imunskog odgovora, proliferaciji T limfocita i zarastanju rana. Takođe je prekursor azot-monoksida, čime doprinosi poboljšanju mikrocirkulacije i oksigenacije tkiva. U uslovima teške traume dolazi do smanjenja njegove dostupnosti usled povećane aktivnosti arginaze, smanjene endogene sinteze i nedovoljnog unosa, što je povezano sa povećanim rizikom od infekcija, poremećajem zarastanja rana i gubitkom mišićne mase (29). Meta-analize randomizovanih studija ukazuju da primena enteralnih formula obogaćenih argininom može smanjiti rizik od bolničkih infekcija i sepse kod kritično obolelih i traumatizovanih bolesnika (116,117).

U celini, nutritivna imunomodulacija zasnovana na argininu, glutaminu, ω -3 masnim kiselinama i antioksidansima predstavlja značajan terapijski pristup u lečenju traumatizovanih bolesnika. Kod pacijenata sa TBI preporučuje se upotreba enteralnih formula koje sadrže arginin i/ili suplementaciju EPA/DHA uz standardnu nutritivnu terapiju (106,115).

1.7.3. Uloga parenteralne ishrane i kombinovanih pristupa

Iako se EN u većini savremenih vodiča preporučuje kao prvi izbor kod kritično obolelih pacijenata, brojne studije ukazuju da u realnoj kliničkoj praksi postizanje ciljanog energetskeg i proteinskog unosa samo EN često nije ostvarivo. Enteralna ishrana se u JIL i dalje kasno započinje, sporo titrira ka punoj dozi i često se prekida zbog procedura, operacija, hemodinamske nestabilnosti ili gastrointestinalna intolerancije. Zbog toga značajan procenat pacijenata već u prvoj nedelji boravka razvija izražen proteinsko-energetski deficit, što se povezuje sa lošijim ishodima lečenja.

Parenteralna ishrana je godinama smatrana manje poželjnom zbog ranijih studija koje su ukazivale na povećan rizik od komplikacija, uglavnom kao posledicu hiperalimentacije i hiperglikemije, ali i veće cene. Najuticajnija studija ovog perioda bila je EPaNIC (Casaer i saradnici, 2011.), koja je pokazala da rano započinjanje suplementarne PN, u odnosu na odloženi pristup, produžava trajanje intenzivnog lečenja i povećava incidenciju infekcija (127). Ipak, EPaNIC studija je sprovedena pre svega u populaciji niskog nutritivnog rizika, sa vrlo kratkim boravkom u JIL i agresivnom kontrolom glikemije, pa se njeni zaključci ne mogu direktno primeniti na pacijente sa teškom traumom i visokim nutritivnim rizikom.

Novija randomizovana istraživanja dovela su u pitanje prethodnu paradigmu o „štetnosti“ PN (128–132). U velikoj CALORIES studiji (2388 pacijenata) nije uočena razlika u mortalitetu niti u incidenciji infektivnih komplikacija između ekskluzivne EN i ekskluzivne PN započetih rano u toku lečenja (131). NUTRIREA-2 studija, koja je uključila pacijente na mehaničkoj ventilaciji i vazopresorskoj potpori, pokazala je da rana izokalorijska PN nije bila povezana sa lošijim ishodima, dok je EN, uprkos fiziološkoj prednosti, rezultovala većom učestalošću gastrointestinalnih komplikacija (130).

Uz poboljšanje PN formulacija, veću kontrolu energetskeg unosa i poseban naglasak na adekvatnu proteinsku ishranu, savremeni dokazi sve više ukazuju da je kombinovani pristup, EN uz pravovremenu suplementarnu PN, efikasan način da se izbegne rani nutritivni deficit (132). Randomizovane studije pokazuju da uključivanje PN u situacijama kada je EN nedovoljna

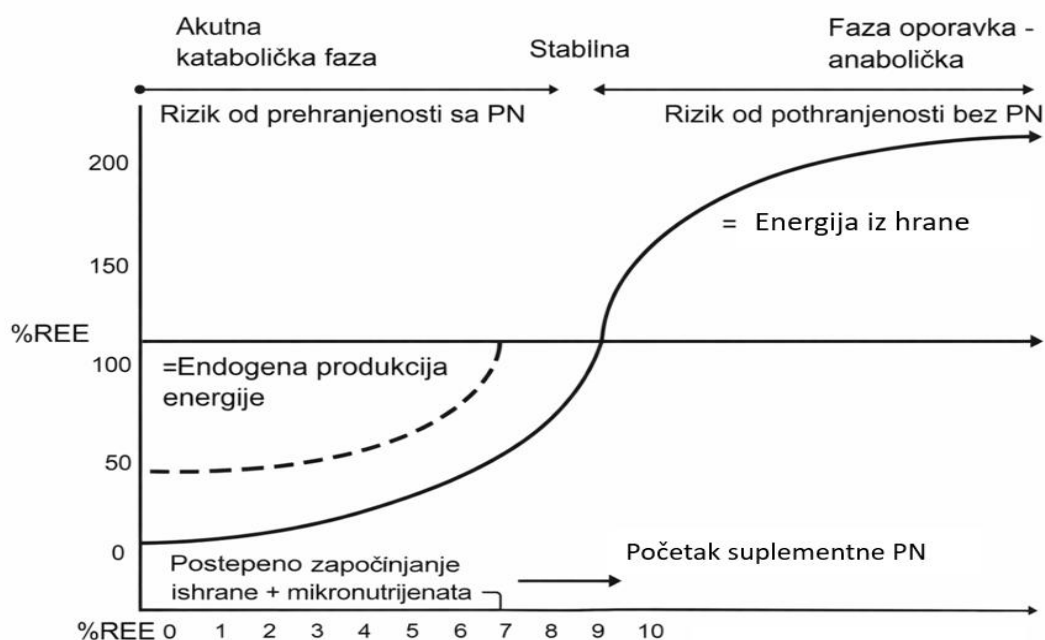
omogućava brže i pouzdanije dostizanje ciljanog energetskeg, a naročito proteinskog unosa. Iako efekat na smanjenje mortaliteta nije jasno potvrđen, ohrabrujući nalazi ukazuju na poboljšanje funkcionalnih ishoda kod bolesnika primenom kombinovane EN i PN (128,129).

Sve ove činjenice ukazuju da se fokus moderne intenzivne nutritivne terapije pomera sa pitanja „da li PN“, ka pitanjima „kada PN“, „kome PN“ i „u kojoj dozi“, uz prihvatanje koncepta da su u visokorizičnoj populaciji kao što su teško traumatizovani pacijenti, EN i PN komplementarne, a ne konkurentske strategije (133).

Uzimajući u obzir dinamičke promene energetskeg metabolizma tokom toka kritične bolesti, jasno je da u ranoj, akutnoj fazi dominira endogena produkcija energije uz aktivaciju adaptivnih mehanizama poput ketogeneze i autofagije, pri čemu prekomerni egzogeni unos energije može dovesti do fenomena overfeeding-a i potencijalno nepovoljnih ishoda. Nasuprot tome, sa prelaskom u stabilniju i hroničnu fazu bolesti dolazi do postepenog smanjenja endogene produkcije energije, te organizam u sve većoj meri postaje zavistan od egzogenog energetskeg i proteinskog unosa.

Upravo ova tranzicija predstavlja klinički relevantan problem, budući da se kod većine kritično obolelih, a naročito kod teško traumatizovanih pacijenata, enteralnom ishranom često ne uspeva dostići ciljani energetski i proteinski unos. Zbog toga PN ima važnu ulogu kao dopunska strategija koja omogućava prevazilaženje nutritivnog deficita i postizanje metaboličkih ciljeva u fazi kada enteralni unos nije dovoljan.

Ovaj koncept dinamičkog odnosa između endogene produkcije energije i egzogenog nutritivnog unosa, kao i mesta suplementarne PN u različitim fazama kritične bolesti, prikazan je na Slici 5.



Slika 5. Prikaz promena energetskeg metabolizma tokom kritične bolesti i uloge suplementarne PN u dostizanju energetskeg ciljeva (modifikovano prema referenci (134))

1.8. Epidemiološke metode u praćenju nutritivnih ishoda

Razumevanje nutritivnog statusa i efekata nutritivne terapije kod teške traume zahteva primenu epidemioloških principa koji omogućavaju analizu učestalosti malnutricije, identifikaciju faktora rizika i procenu povezanosti nutritivnih intervencija sa kliničkim ishodima. Epidemiološki pristup u ovoj oblasti povezuje kliničku praksu i populaciona istraživanja, stvarajući osnovu za formulisanje smernica i unapređenje ishrane u JIL.

Praćenje nutritivnih ishoda u populaciji teško traumatizovanih pacijenata zasniva se na primeni epidemioloških metoda koje omogućavaju identifikaciju učestalosti malnutricije, faktora rizika i povezanosti nutritivnog statusa sa kliničkim ishodima. Takav pristup podrazumeva sistematsko prikupljanje i analizu podataka o nutritivnim parametrima, energetske unosu i ishodima lečenja, što omogućava prepoznavanje obrazaca i varijacija u nutritivnoj praksi.

U poslednjoj deceniji sve je izraženiji razvoj koncepta nutritivne epidemiologije u intenzivnoj nezi, koji integriše kliničke i populacione podatke radi formulisanja smernica i optimizacije nutritivne podrške kod kritično obolelih. Ovaj pristup doprinosi standardizaciji indikatora nutritivnog statusa, razvoju prediktivnih modela nutritivnog rizika i validaciji preporuka u različitim populacijama.

1.8.1. Značaj standardizacije indikatora nutritivnog statusa

U populaciji teško traumatizovanih pacijenata, heterogenost povreda, izražen metabolički odgovor i prisutnost komorbiditeta otežavaju primenu univerzalnih kriterijuma za procenu nutritivnog rizika. Stoga je standardizacija indikatora nutritivnog statusa od suštinskog značaja za pouzdano praćenje nutritivnih poremećaja i uporedivost rezultata među studijama.

Tradicionalni parametri, poput telesne mase, BMI i serumskih proteina (albumin, prealbumin), često ne odražavaju realno stanje nutritivnih rezervi u akutnoj fazi traume. Savremene preporuke ističu potrebu za kombinovanim pristupom koji uključuje funkcionalne i metaboličke pokazatelje, kao što su mNUTRIC skor, procena gubitka mišićne mase ultrazvučnim ili bioimpedansnim metodama, kao i merenje energetske utroška IC.

Takav pristup omogućava precizniju procenu nutritivnog rizika, praćenje efekata nutritivne terapije i unapređenje kvaliteta nutritivne nege u JIL.

1.8.2. Uloga multicentričnih i longitudinalnih studija u oblikovanju smernica

Velike multicentrične i longitudinalne studije imaju važnu ulogu u oblikovanju savremenih preporuka za kliničku ishranu. Među njima, posebno se izdvaja globalna inicijativa NutritionDay, godišnja prevalencijska studija koja od 2006. godine prikuplja podatke o nutritivnom statusu, načinu sprovođenja nutritivne terapije i ishodima pacijenata i u JIL širom sveta (135). Ova jedinstvena baza podataka omogućila je prepoznavanje velikih razlika u nutritivnoj praksi među zemljama i centrima, ali i identifikaciju faktora povezanih sa nepovoljnim ishodima.

Pored toga, evropska multicentrična prospektivna studija EuroPN (European Prospective Nutrition study) pružila je dragocene epidemiološke podatke o povezanosti adekvatnosti nutritivne terapije i mortaliteta kod odraslih pacijenata u JIL-u (136). Slične inicijative, poput International Nutrition Survey (INS) i projekata u okviru ESPEN ICU Nutrition Network, doprinele su formiranju smernica i standardizaciji nutritivne terapije na globalnom nivou (137).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja bili su da se:

1. Sagleda nutritivna praksa i protokoli kod bolesnika sa teškom traumom u prvih 10 dana od prijema u JIL
2. Ustanovi veza između kumulativnog energetskeg i proteinskog deficita ili suficita tokom prvih 10 dana lečenja bolesnika sa teškom traumom u JIL u odnosu na razvoj infekcije, dužinu mehaničke ventilacije, dužinu lečenja u JIL, dužinu hospitalizacije i mortalitet
3. Ispita značaj primene nutritivnih scoring sistema (NUTRIC, mNUTRIC i NUTRIC-S) kao prediktora mortaliteta kod bolesnika sa teškom traumom

3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

3.1. Dizajn studije

Sprovedena je opservaciona, prospektivna kohortna studija, otvorenog tipa u dve jedinice tercijarnog nivoa intenzivnog lečenja u Urgentnom centru Univerzitetskog kliničkog centra Srbije sa kapacitetom od 18 i 16 bolesničkih postelja. Ispitivanje je izvedeno tokom 16 meseci, u priodu od 01.11.2023. do 30.04.2025. godine.

Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu odobrio je protokol studije dana 24.10.2023. (broj odluke 17/X-6), a pisani informisani pristanak pribavljen je od svih pacijenata uključenih u istraživanje.

U skladu sa zahtevom Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS), u disertaciji se navode i okolnosti naknadnog izdavanja njihove saglasnosti. Naime, protokol istraživanja je prvobitno dostavljen samo Etičkom komitetu Medicinskog fakulteta, dok zahtev nije blagovremeno podnet Etičkom odboru UKCS. Nakon uvida u dostavljenu dokumentaciju (odluku Etičke komisije Medicinskog fakulteta, izveštaj Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme, odluku Veća naučnih oblasti o prihvatanju teme, obrazac informisanog pristanka, potvrdu o uvidu u prikupljene pristanke i potvrdu o zaštiti podataka o ličnosti), Etički odbor UKCS je na sednici održanoj 13.10.2025. doneo odluku o naknadnom davanju saglasnosti (broj odluke 1600/57). Odbor je zaključio da nije došlo do povrede etičkih principa niti ugrožavanja prava i bezbednosti pacijenata, te da se sprovođenje istraživanja može retroaktivno odobriti.

Kohortu ove studije činila je konsekutivna serija svih pacijenata sa teškom traumom (ISS skor ≥ 15) koji su zbog težine povreda primljeni i lečeni u nekoj od dve JIL.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: uzrast ≥ 18 godina, težina traume prema ISS skor ≥ 15 i preživljavanje prvih 48 časova od prijema u JIL. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: povrede kod kojih se očekivao smrtni ishod u prvih 48 časova po prijemu pacijenta u JIL, prethodna hospitalizacija zbog traume na drugom odeljenju ili u drugoj ustanovi.

Naknadno su isključeni pacijenti čiji je boravak u JIL bio kraći od 72 sata, kako bi se izbegao pristrasni efekat (bajas) kratkog boravka i omogućila procena efekata primenjene nutritivne terapije.

Nakon selekcije pacijenata, na prijemu su prikupljeni demografski podaci, urađene laboratorijske analize i izračunati odgovarajući skorovi.

3.2. Primena upitnika na prijemu

Za sve pacijente primljene u JIL korišćeni su sledeći upitnici i instrumenti:

1. Epidemiološki upitnik

Upitnik je konstruisan za potrebe ovog istraživanja i obuhvatao je sledeće podatke: sociodemografske karakteristike pacijenata, datum prijema, mehanizam povrede, vrstu traume (tupu ili penetrantnu), dijagnozu (povređene delove tela), podatke o komorbiditetima i pratećoj terapiji, kao i vrstu hirurških intervencija na prijemu.

2. Instrument za procenu stanja svesti

Glasgow koma skor (GCS – Glasgow Coma Scale) određen je tokom prvog kontakta sa pacijentom, pre intubacije, sedacije i/ili mišićne relaksacije, u skladu sa *Protokolima i vodičima za zbrinjavanje politraumatizovanih (ATLS protokol)* i *Smernicama Brain Trauma Foundation* (138).

3. Instrumenti za procenu težine traume

Injury Severity Score (ISS) je korišćen kao deskriptivni pokazatelj težine povreda na prijemu i izračunat prema *Abbreviated Injury Scale (AIS)* (139). ISS predstavlja zbir kvadrata najvećih brojeanih vrednosti težine povreda u tri najteže povređena telesna regiona ($ISS = AIS^2 + AIS^2 + AIS^2$). Težina povreda svakog od šest telesnih regiona ocenjuje se od 1 (najlakša povreda) do 5 (teška povreda sa neizvesnim preživljavanjem), dok je vrednost 6 inkompatibilna

sa životom. Skor se kreće od 1 (laka povreda) do 75 (kritična povreda). Teška trauma je definisana ISS skorom ≥ 15 (7).

4. Instrumenti za procenu težine kliničkog stanja na prijemu

○ *APACHE II skor* (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) obuhvatao je godine starosti i najnepovoljnije vrednosti sledećih parametara na prijemu: srčanu frekvencu, srednji arterijski pritisak, telesnu temperaturu, arterijski pH, frekvencu disanja, AaDO₂ ili PaO₂ (u zavisnosti od FiO₂), koncentracije Na⁺ i K⁺ u serumu, kreatinin, hematokrit, broj leukocita i GCS. Maksimalna vrednost skora je 71 (140).

○ *SAPS 3 skor* (*Simplified Acute Physiology Score III*) korišćen je za procenu rizika bolničkog mortaliteta na prijemu u JIL. Dobijen je bodovanjem najnepovoljnijih vrednosti parametara u prvih 24 časa nakon prijema. Maksimalna vrednost skora iznosi 217 (141).

○ *SOFA skor* (*Sequential Organ Failure Assessment*) primenjen je za svakodnevnu procenu težine multiorganske disfunkcije. Ocenjivao je stanje šest organskih sistema — respiratornog, kardiovaskularnog, hepatičnog, bubrežnog, neurološkog i koagulacionog — bodovima od 0 (bez poremećaja) do 4 (teška disfunkcija) (142).

○ *Šok indeks* (*Shock Index, SI*) izračunat je kao odnos srčane frekvencije i sistolnog arterijskog pritiska (HR/SBP) pri prijemu u JIL, pre započinjanja vazopresorne terapije. Korišćen je kao jednostavan i brz indikator hemodinamske stabilnosti i rane hipovolemije kod teško traumatizovanih pacijenata. Vrednosti šok indeksa $>0,9$ smatrane su patološkim i ukazivale su na prisustvo hemodinamske nestabilnosti, u skladu sa prethodno publikovanim studijama i savremenim preporukama u traumatologiji. Šok indeks je analiziran kao binarna varijabla ($\leq 0,9$ i $>0,9$) i korišćen u proceni težine kliničke prezentacije na prijemu (143,144).

5. Instrument za procenu komorbiditeta

Charlson indeks komorbiditeta korišćen je za kvantifikaciju opterećenja pridruženim bolestima. Komorbiditeti su bodovani sa 1 (npr. infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija), 2 (npr. dijabetes, hronična bubrežna oboljenja), 3 (teška oboljenja jetre) ili 6 (maligni tumori, metastaze i AIDS) (145).

3.3. Nutritivni upitnici i kalkulacije

Prvi deo nutritivne procene obuhvatao je skrining nutritivnog rizika kod svih pacijenata sa teškom traumom na prijemu u JIL. Primenjeni su sledeći nutritivni skrining testovi: **NRS-2002** (Tabela 5) (81,82), **NUTRIC skor** i **mNUTRIC skor** – modifikovani NUTRIC skor bez parametra IL-6 (Tabela 6) (80,84–89), i **NUTRIC-S skor** – modifikovani NUTRIC skor koji umesto APACHE II koristi SAPS-2 skor (Tabela 7) (90).

Procena nutritivnog statusa vršena je određivanjem telesne težine i visine pacijenata (na osnovu anamnestičkog ili heteroanamnestičkog podatka, ili merenjem na krevetu sa vagom), izračunavanjem indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index* - BMI) i površine tela (engl. *Body Surface Area* - BSA).

3.3.1. Tabele nutritivnih skrining skorova

Iako se prema standardnoj definiciji NRS-2002 skor ≥ 3 smatra pokazateljem prisutnog nutritivnog rizika, u ovoj studiji pacijenti su dodatno stratifikovani u tri grupe (0–3, 4 i 5–7) radi detaljnije analize stepena nutritivnog rizika u populaciji kritično obolelih sa teškom traumom. NRS-2002 skor od 0–3 označava nizak nutritivni rizik uz potrebu za nedeljnim ponovnim skriningom, skor 4 ukazuje na prisutan nutritivni rizik koji zahteva započinjanje nutritivne intervencije, dok skor 5–7 označava visok nutritivni rizik sa indikacijom za ranu i intenzivnu nutritivnu terapiju (83).

Tabela 5. NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002)

Kriterijum	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Status ishrane	Normalna ishrana	Gubitak težine >5% u 3 meseca ili smanjen unos hrane >1 nedelje	Gubitak težine >5% u 2 meseca, BMI 18,5–20,5 kg/m ² , smanjen unos hrane >1 nedelje	Gubitak težine >5% u 1 mesecu, BMI <18,5 kg/m ² , minimalan unos hrane >5 dana
Težina bolesti / metabolički stres	Normalno stanje	Blaga bolest (npr. hronične bolesti, kompenzovane)	Umerena bolest (npr. pneumonija, sepsa, veliki prelomi)	Teška bolest (npr. trauma, politrauma, intenzivna nega, šok)
Starost >70 godina	Ne	+1 poen ako je ≥70 godina		
Ukupan skor	0–2 = bez rizika	≥3 = nutritivni rizik		

Tabela 6. NUTRIC skor (Nutrition Risk in Critically Ill) i mNUTRIC skor (bez IL- 6)

Kriterijum	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Starost (godine)	<50	50–<75	≥75	
APACHE II skor	<15	15–19	20–27	≥28
SOFA skor	<6	6–9	10–12	≥13
Komorbiditeti	0–1	≥2		
Dani hospitalizacije pre prijema u JIL	0	≥1		
IL-6 (pg/mL)	<400	≥400		
Ukupan skor (0–9)	0–5 = nizak nutritivni rizik	6–9 = visok nutritivni rizik		
mNUTRIC skor	(modifikovani NUTRIC skor bez IL-6)			
Ukupan skor (0–8)	0–4 = nizak nutritivni rizik	5–8 = visok nutritivni rizik		

Tabela 7. NUTRIC-S skor (modifikovani NUTRIC sa SAPS III umesto APACHE II)

Kriterijum	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Starost (godine)	<50	50–<75	≥75	
SAPS III skor	0–48,3	48,4–53,3	53,4–61,3	≥ 61,4
SOFA skor	<6	6–9	10–12	≥13
Komorbiditeti	0–1	≥2		
Dani hospitalizacije pre prijema u JIL	0	≥1		
IL-6 (pg/mL)	<400	≥400		
Ukupan skor (0–9)	0–5 = nizak nutritivni rizik	6–9 = visok nutritivni rizik		
mNUTRIC - S skor	(modifikovani NUTRIC skor bez IL-6)			
Ukupan skor (0–8)	0–4 = nizak nutritivni rizik	5–8 = visok nutritivni rizik		

Pored rutinski određenog NRS-2002 skora na prijemu u JIL, primarni fokus stavljen je na NUTRIC skor, kao i njegove modifikovane verzije (mNUTRIC i NUTRIC-S), budući da je NUTRIC specifično razvijen za populaciju kritično obolelih pacijenata i integriše parametre težine bolesti i organske disfunkcije relevantne za bolesnike sa teškom traumom.

Drugi deo studije obuhvatao je evaluaciju nutritivnog statusa tokom prvih 10 dana lečenja u JIL. Nutritivna terapija sprovedena je u skladu sa Evropskim vodičem za kliničku ishranu kritično obolelih (ESPEN, 2023) (42).

Detalji o ishrani — vreme započinjanja, način primene (oralni, enteralni, parenteralni), doza i sastav formule, lekovi koji utiču na motilitet digestivnog trakta, razlozi za prekid hranjenja i neželjeni događaji (mučnina, povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, paralitički ileus) — prospektivno su beleženi svakodnevno tokom prvih 10 nutritivnih dana. Prema protokolu studije, prvi nutritivni dan započinjao je uvek u 09:00 i trajao 24 sata, nakon čega je započinjao sledeći nutritivni dan. Nulti dan predstavljao je period od prijema do 09:00, koji nije uziman u obzir u računanju vremena do početka ishrane, jer se ishrana nije započinjala noću već u jutarnjim satima.

Rana EN definisana je kao EN započeta u roku od 48 sati od prvog nutritivnog dana, dok je kasna EN označavala započinjanje enteralnog unosa nakon isteka tog perioda. U skladu sa smernicama ESPEN-a, prioritet je bila rana EN putem gastrične sonde. Kod pacijenata koji su je dobro tolerisali, postepeno je povećavan energetske i proteinske unos.

Nutritivne formule individualno su prilagođavane potrebama pacijenata, a najčešće korišćene bile su visokoenergetske formule sa visokim sadržajem proteina, kao i specijalne formule namenjene pacijentima sa dijabetes melitusom ili bubrežnom insuficijencijom.

Parenteralna ishrana u ovoj studiji definisana je kao intravenska primena bilo koje kombinacije najmanje dve komponente makronutrijenata (lipida, aminokiselina ili glukoze), dok se sama primena glukoze, bez obzira na koncentraciju, nije smatrala parenteralnom ishranom.

Energetski cilj postavljen je individualno za svakog pacijenta i računat primenom IC kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, gde je to bilo izvodljivo. Merenja su sprovedena korišćenjem modula za razmenu gasova (E-sCOVKS) povezanog sa ventilatorom (*GE Carescape R860*, *GE Healthcare*), nakon 20-minutnog perioda stabilizacije bez fizičke aktivnosti (146). Iz praktičnih razloga, IC nije korišćena tokom prvih 72 sata od prijema, jer je u tom periodu prioritet bila stabilizacija vitalnih parametara (74,132,146). Od četvrtog do desetog dana, potrošnja energije merena je svakodnevno kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, sa ciljem postizanja energetskog unosa od 100% izmerenog EE.

Merenja su sprovedena u skladu sa standardnim preporukama i protokolima za primenu IC, sa ciljem minimizovanja potencijalnih izvora greške, uključujući izbegavanje aspiracije pre merenja, obezbeđivanje stabilnog stanja (*steady state*) i analizu rezultata u fiziološkom opsegu RQ (detaljno opisano u poglavlju o IC).

U slučajevima kada nije bilo moguće korišćenje IC, energetske potrebe izračunate su prema pojednostavljenoj formuli zasnovanoj na telesnoj težini:

- u akutnoj fazi bolesti: 25 kcal/kg/dan,
- u hroničnoj fazi: 30 kcal/kg/dan.

Energetski cilj postepeno je dostizan — počev od 10 kcal/kg/dan prvog dana, zatim 15, 20 i 25 kcal/kg/dan drugog, trećeg i četvrtog dana. Od četvrtog do sedmog dana cilj je bio pun unos od 25 kcal/kg/dan, dok je od osmog dana nadalje cilj bio 30 kcal/kg/dan.

Proteinski unos izračunat je na osnovu cilja od 1,3 g/kg/dan u akutnoj fazi i 2 g/kg/dan u hroničnoj fazi. Prema smernicama ASPEN-a, kod pacijenata sa teškom traumom, a naročito kod onih sa TBI, preporučuje se da proteini čine približno 15–20% ukupnog energetskog unosa, što često zahteva unos od najmanje 2 g/kg/dan. U skladu sa preporukama ESPEN i ASPEN smernica za ishranu kritično obolelih pacijenata sa traumom, proteinski unos je postepeno povećavan tokom prvih dana lečenja: 0,5 g/kg/dan prvog dana, 0,7 g/kg/dan drugog dana, 1,0 g/kg/dan trećeg dana, zatim 1,3 g/kg/dan od četvrtog do sedmog dana, dok je od osmog dana cilj bio 2,0 g/kg/dan proteina (67).

Kod pacijenata sa BMI > 30 kg/m², energetske i proteinske potrebe računane su na osnovu prilagođene telesne mase (engl. *Adjusted Body Weight* - ABW):

$$\text{Prilagođena telesna masa} = (\text{aktuelna telesna masa} - \text{idealna telesna masa}) \times 0,33 + \text{idealna telesna masa} \quad (42).$$

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom ili akutnim oštećenjem bubrega koji nisu bili na dijalizi primenjivana je niskoproteinska dijeta (0,7 g/kg/dan). Kod onih koji su bili na programu hemodijalize ili kontinuirane zamene bubrežne funkcije, planiran unos proteina bio je 1,3 g/kg/dan (147).

Svi pacijenti uključeni u istraživanje dobijali su komercijalne nutritivne formule prema bolničkom protokolu, uz precizno beleženje energetskog i proteinskog unosa na osnovu količine i vrste primenjenih formula. Ukupan dnevni energetski unos izračunat je sabiranjem kalorija iz EN, PN i nenutritivnih kalorija — uključujući rastvore glukoze (500 ml 5% glukoze = 100 kcal; 500 ml 10% glukoze = 200 kcal), propofola (1 ml = 1,1 kcal) i citrata. Ukupan dnevni unos proteina dobijen je sabiranjem količine proteina iz EN, PN i 20% rastvora albumina (50 ml 20% albumina = 20 g proteina). Na primer, 10% *Aminosol* (500 ml) sadrži 200 kcal i 50 g proteina, dok *Hepasol* 8% (500 ml) sadrži 320 kcal i 40 g proteina.

Energetski i proteinski deficit definisan je kao ostvarenje <70% predviđenog unosa u prvih 10 dana, dok je energetski i proteinski suficit definisan kao postizanje >100% planiranog energetskog i proteinskog cilja u istom periodu.

3.4. Praćenje pacijenata tokom hospitalizacije

Pacijenti su praćeni od prijema u JIL do otpusta iz bolnice ili do smrtnog ishoda. Tokom hospitalizacije svakodnevno su evidentirani parametri od značaja za nutritivni i klinički tok lečenja, uključujući:

- dnevni energetski i proteinski unos,
- način primene nutritivne terapije,
- pojavu i vrstu komplikacija vezanih za ishranu (gastrointestinalnu intoleranciju, prekid ishrane, neželjene događaje),
- trajanje mehaničke ventilacije,
- razvoj nozokomijalnih infekcija,
- dužinu lečenja u JIL i ukupnu dužinu hospitalizacije.

Prikupljeni su i podaci o pacijentima koji su nakon lečenja u JIL premešteni na druga bolnička odeljenja ili u druge zdravstvene ustanove, uključujući ukupan broj dana hospitalizacije i ishod lečenja. Pacijenti sa nepotpunim ili nepouzdanim podacima o ishodu isključeni su iz analize. Praćenje ishoda je sprovedeno do 90. dana od prijema pacijenta, i to putem neposrednog praćenja ukoliko su pacijenti bili hospitalizovani ili telefonskim kontaktom u slučaju otpusta iz bolnice.

3.5. Procena ishoda lečenja

Primarni ishod bili su intrahospitalni, 28-dnevni i 90-dnevni mortalitet. Sekundarni ishodi uključivali su dužinu boravka u JIL, trajanje mehaničke ventilacije, razvoj nozokomijalnih infekcija i razvoj PICS sindroma.

3.5.1. Dijagnoza bolničkih infekcija

Infekcije su dijagnostikovane prema kriterijumima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC/NHSN) (Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network, 2023). Nozokomijalna (intrahospitalna) infekcija definiše se kao infekcija koja nastaje nakon 48 sati od prijema u bolnicu, izazvana patogenima prisutnim u bolničkom okruženju, a koja nije postojala niti bila u inkubaciji pri prijemu (148).

1. Nozokomijalna pneumonija (engl. *Hospital-acquired pneumonia* - HAP) i pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom (engl. *Ventilator-Associated Pneumonia* - VAP)

dijagnostikovane su prema međunarodnim smernicama (ERS/ESICM/ESCMID/ALAT) (149). Klinička dijagnoza se zasniva na prisustvu novih infiltrata na radiografiji pluća i kliničkim znacima infekcije (purulentni sekret, povišena temperatura, leukocitoza, pogoršanje oksigenacije).

2. Dijagnoza sepsa i septičnog šoka:

- Primarne infekcije krvi (IK) uključuju infekcije povezane sa centralnim venskim kateterom i infekcije krvi nepoznatog porekla (150,77).

- Mikrobiološki potvrđena infekcija krvi postavlja se ukoliko je patogen izolovan iz najmanje jedne hemokulture ili iz dve hemokulture sa istim mikroorganizmom iz uzoraka uzetih u roku od 48h.

- IK povezane sa vaskularnim kateterom (engl. *Central line-associated bloodstream infection* (CLABSI) se definiše izolacijom istog mikroorganizma sa katetera i iz krvi, ili poboljšanjem stanja nakon uklanjanja katetera u roku od 48h.

- Sekundarne infekcije krvi se postavljaju kada je identičan mikroorganizam izolovan sa drugog mesta infekcije (rana, dekubitus, intraabdominalna infekcija).

- Sepsa je definisana kao prisustvo SIRS kriterijuma uz porast SOFA skora ≥ 2 , što ukazuje na disfunkciju najmanje jednog organa (69).

- Septični šok: sepsa praćena hemodinamskom nestabilnošću i potrebom za vazopresorskom potporom.

3. Dijagnoza hirurške infekcije rane (engl. *surgical site infection* -SSI) postavlja se na osnovu lokalnih znakova infekcije (crvenilo, bol, purulentna sekrecija), povišene temperature, porasta zapaljenskih parametara i, po potrebi, mikrobiološke potvrde (151).

4. Dijagnoza infekcija kože, mekih tkiva i dekubitusa postavlja se na osnovu lokalnih znakova infekcije, prisustva purulentnog sekreta, povišene temperature i laboratorijskih pokazatelja inflamacije, uz mikrobiološku potvrdu ukoliko je dostupna.

5. Dijagnoza urinarne infekcije povezane sa kateterom (engl. *Catheter-associated urinary tract infection* - CAUTI) dijagnostikovana prema CDC kriterijumima — na osnovu prisustva urinarnih simptoma, laboratorijskih parametara i pozitivne urinokulture kod pacijenata sa urinarnim kateterom (152).

6. Pojmovi reinfekcije i relapsa

- Reinfekcija: ponovna infekcija novim uzročnikom nakon eradikacije prethodne infekcije.

- Relaps: ponovna infekcija istim uzročnikom nakon prividne eradikacije.

7. Definicije bakterijske rezistencije:

- MDR (multirezistentne) bakterije – rezistentne na ≥ 1 antibiotik u najmanje 3 klase.

- XDR (prošireno rezistentne) bakterije – rezistentne na sve osim jedne klase antibiotika.

- PDR (panrezistentne) bakterije – rezistentne na sve poznate antibiotike

3.5.2. Dijagnoza PICS sindroma

Sindrom perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma (PICS) karakteriše dugotrajan katabolizam, loš nutritivni status, gubitak mišićne mase, povećana podložnost infekcijama, prisustvo dekubitusa i usporeno zarastanje rana. PICS je posledica trajne, niskogradusne inflamacije usled disbalansa između urođenog i stečenog imuniteta (5,53).

Radi objektivnije identifikacije pacijenata sa PICS u okviru ove studije, korišćeni su klinički i biohemijski parametri predloženi u savremenoj literaturi, dostupni u rutinskoj kliničkoj praksi. Ovi parametri obuhvatali su produžen boravak u JIL (>14 dana), znake perzistentne inflamacije (povišene vrednosti C-reaktivnog proteina, okvirno >50 mg/L), imunosupresiju izraženu limfopenijom (ukupan broj limfocita $<0,8 \times 10^9/L$), kao i pokazatelje katabolizma i lošeg nutritivnog statusa, uključujući hipoalbuminemiju (serumski albumin <30 g/L) i znake gubitka telesne ili mišićne mase tokom

hospitalizacije (108). Navedeni kriterijumi korišćeni su kao okvir za identifikaciju PICS fenotipa, a ne kao strogo definisana dijagnostička kategorija.

3.6. Statistička analiza

Obrada podataka sprovedena je primenom deskriptivnih i analitičkih statističkih postupaka. Kvantitativne varijable prikazane su kroz mere centralne tendencije (srednja vrednost, medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija (SD), interkvartilni opseg (Q1-Q3)), dok su kvalitativne varijable predstavljene u vidu apsolutnih i relativnih frekvencija. Normalnost raspodele kvantitativnih podataka proverena je Kolmogorov-Smirnov testom.

Poređenje kontinuiranih varijabli između dve nezavisne grupe pacijenata (NUTRIC <5 i NUTRIC ≥5), kao i između grupa definisanih prema nutritivnoj adekvatnosti (adekvatan vs. neadekvatan energetske i proteinske unosa), sprovedeno je primenom Studentovog t-testa za nezavisne uzorke kod normalno distribuiranih podataka, odnosno Mann–Whitney U testa u slučaju odstupanja od normalne raspodele.

Poređenje kategorijalnih varijabli između grupa vršeno je primenom hi-kvadrat (χ^2) testa, dok je Fisherov egzaktni test korišćen u situacijama sa očekivanim frekvencijama manjim od pet. Za varijable sa više kategorija (npr. nivoi energetske i proteinske adekvatnosti: nedovoljan, optimalan i prekomeran unos), nakon utvrđivanja ukupne statističke značajnosti, sprovedena je post-hoc analiza parova kategorija uz odgovarajuću korekciju za višestruka poređenja.

Energetski deficit definisan je kao dnevna razlika između propisanog i stvarnog unosa kalorija. Kako bi se opisale promene unosa hranljivih materija tokom prvih 10 dana boravka u JIL i procenila putanja energetske deficita, korišćen je linearni model mešovitih efekata. Model je uključivao fiksne efekte (starost, SOFA skor, APACHE II skor, telesna težina, visina i broj dana boravka u JIL), uz nasumične efekte koji su omogućili da svaki pacijent ima sopstvenu početnu vrednost (preseka-intercept) i trend promene tokom vremena (nagib- slope).

Dobijeni individualni preseki i nagibi, koji predstavljaju ranu pothranjenost i tempo poboljšanja ishrane, korišćeni su kao prediktori u daljim modelima za ispitivanje njihove povezanosti sa kliničkim ishodima u JIL. Ovaj dvostepeni pristup omogućio je sumiranje longitudinalnih nutritivnih obrazaca na nivou pojedinačnog pacijenta i njihovo povezivanje sa relevantnim kliničkim događajima.

Analiziran je uticaj nutritivnih varijabli na sledeće ishode: razvoj nozokomijalne infekcije i vreme do njenog nastanka, trajanje mehaničke ventilacije, dužinu boravka u JIL i ukupnu dužinu hospitalizacije, kao i mortalitet u JIL i 90-dnevni mortalitet. Nakon uklapanja modela, rezultati su vizualizovani uz prikaz 95% intervala poverenja, a testirane su i specifične hipoteze o odsustvu razlika u ishodima između definisanih nutritivnih stanja.

Varijabilnost unosa hranljivih materija procenjena je korišćenjem srednje kvadratne vrednosti uzastopnih razlika (RMSSD), kao mere kratkoročnih fluktuacija unosa, kao i srednje apsolutne uzastopne razlike (MASD), koja je robusnija u odnosu na ekstremne vrednosti.

U analizama vremenski zavisnih ishoda sa konkurentnim rizicima primenjena je Fine–Grejova regresija, koja omogućava procenu verovatnoće događaja tokom vremena uz uvažavanje alternativnih ishoda (153). Radi poboljšanja interpretabilnosti i uporedivosti rezultata, kontinuirani nutritivni prediktori standardizovani su (srednja vrednost = 0, SD = 1) pre uključivanja u modele.

Analiza je obuhvatila nutritivne prediktore kao što su standardizovani nagib i presek putanje energetske deficita, ukupni unos energije i proteina, varijabilnost unosa (RMSSD), kao i trajanje dodatne PN, uz korekciju za kliničke kovarijable (starost, pol, SOFA, APACHE II, ISS, Charlson indeks komorbiditeta, način hranjenja, rana EN i trajanje mehaničke ventilacije). Uticaj unosa proteina modeliran je odvojeno kako bi se ispitaio njegov nezavisan odnos sa ishodima, uz istovremeno prilagođavanje na ukupan energetske unos, u skladu sa preporukama za izbegavanje pogrešnog tumačenja prilagođenih varijabli („Table 2 fallacy“) (154).

Analiza osetljivosti sprovedena je primenom zajedničkog longitudinalnog modela preživljavanja radi provere stabilnosti nutritivnih asocijacija sa mortalitetom. Svi modeli implementirani su u programskom jeziku R (verzija 4.4.2), pri čemu su modeli mešovitih efekata

prilagođeni korišćenjem paketa *lme4*, a modeli konkurentnih rizika procenjeni pomoću paketa *cmprsk*. Deskriptivne analize i osnovna poređenja između grupa, uključujući χ^2 test, Fisherov egzaktni test, Studentov t-test i Mann–Whitney U test, sprovedeni su u programu IBM SPSS Statistics (verzija 26.0). Vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

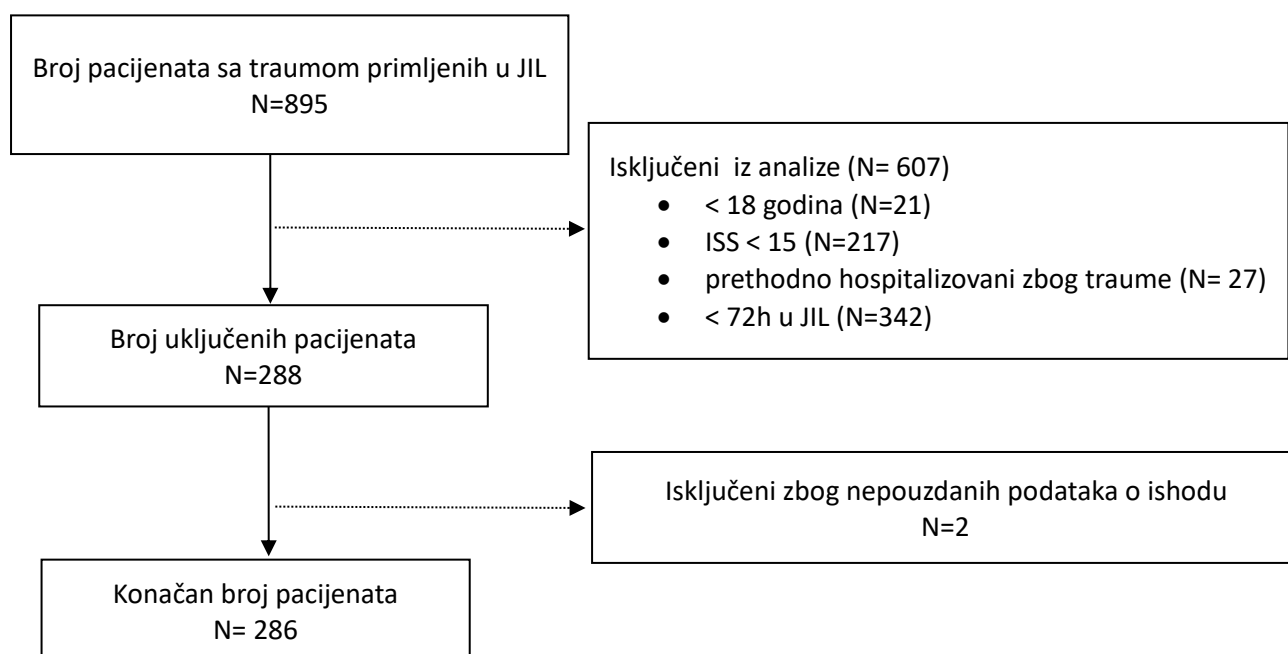
4. REZULTATI

4.1. Deskripcija populacije

Na Grafikonu 1 prikazan je dijagram toka selekcije pacijenata uključenih u studiju. Tokom perioda istraživanja, u JIL Urgentnog centra UKCS primljeno je ukupno 895 pacijenata sa nekom od dijagnoza mehaničke povrede. Od tog broja, 21 pacijent je isključen zbog uzrasta mlađeg od 18 godina, a dodatnih 217 zbog lakših povreda, definisanih ISS skorom < 15 .

Dvadeset i sedam pacijenata je isključeno jer su inicijalno zbrinuti u drugoj zdravstvenoj ustanovi ili na drugom odeljenju. Radi adekvatne procene efekata nutritivne terapije, iz studije su isključeni pacijenti sa boravkom u JIL kraćim od 72 sata. U tom okviru, 295 pacijenata nije preživelo prvih 48 sati, a dodatnih 47 je isključeno zbog kratkog boravka u JIL.

U početnu bazu ušlo je 288 pacijenata, ali su dva naknadno isključena zbog nepouzdatih podataka o ishodu. Nakon primene svih kriterijuma, konačnu analizu činilo je 286 pacijenata.



Grafikon 1: Dijagram toka selekcije pacijenata

4.1.1. Sociodemografski profil ispitanika

Sociodemografske karakteristike ispitivane populacije prikazane su u Tabeli 8. Medijana uzrasta pacijenata iznosila je 54 godine (IQR 34–71). Starosna struktura pacijenata prikazana je i prema kategorijama godina života na grafikonu 2. Najbrojnija je bila starosna grupa 40–64 godine (38,5%), zatim pacijenti sa ≥ 65 godina (31,1%). Pacijenata uzrasta 18–39 godina bilo je 30,4%. Važno je napomenuti da je više od šestine pacijenata (16,1%) bilo starije od 75 godina, što ukazuje na izraženu zastupljenost starije populacije u JIL. Većina bolesnika je bila muškog pola (76,9%), te je u ovoj kohorti broj muškaraca bio približno 3,3 puta veći u odnosu na žene.

Više od polovine bolesnika (56,7%) imalo je najmanje jedan komorbiditet. Najveći broj pacijenata imao je jedan komorbiditet (29,2%), dok su dva komorbiditeta imala 19,5%, a tri ili više njih 7,2% bolesnika.

Posmatrano po sistemima, najčešća su bila kardiovaskularna oboljenja koja su registrovana kod 44,2% pacijenata. Od metaboličkih oboljenja, dijabetes melitus zabeležen je kod 12,9%, a hronična bubrežna insuficijencija kod 6,8% ispitanika. Respiratorna hronična oboljenja bila su zastupljena kod 4,0%, dok je malignitet u nekom trenutku života bio dijagnostikovao kod 4,3% pacijenata.

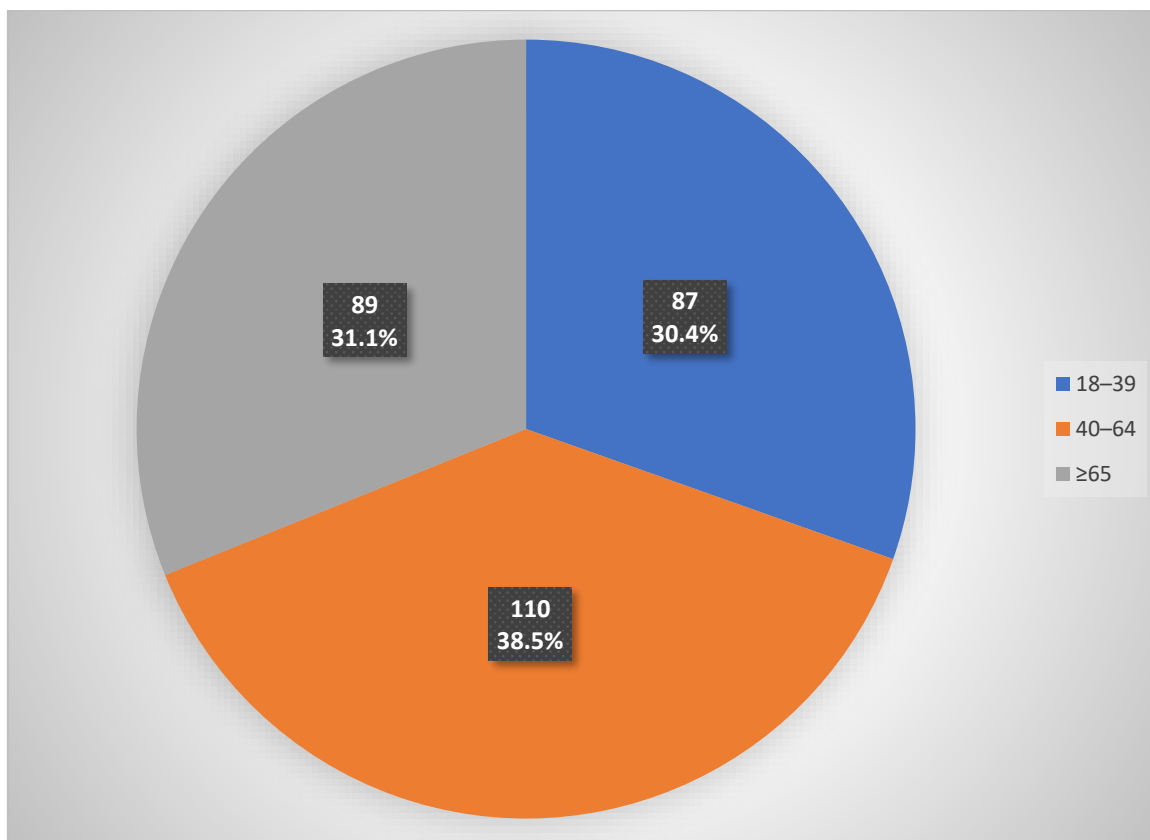
Neurološka oboljenja bila su prisutna kod 5,0% pacijenata. Psihijatrijska oboljenja i poremećaji ponašanja bili su takođe česti: depresija, psihoza, demencija i poremećaji vezani za etilizam i zloupotrebu psihoaktivnih supstanci ukupno su činili značajan deo komorbidnog opterećenja (ukupno više od 20% pacijenata). Etilizam je zabeležen kod 13,3% bolesnika, dok je demencija dijagnostikovana kod 9,8%. Hronične virusne infekcije (HBV, HCV i dr.) imalo je 4,7% pacijenata, dok je imunokompromitovanost zabeležena kod 0,7%. Inflamatorne bolesti gastrointestinalnog trakta bile su prisutne kod 2,2% pacijenata. Niko od bolesnika nije imao sindrom kratkog creva.

Medijana Charlson-ovog indeksa komorbiditeta iznosila je 1,0 (IQR 0,0–4,0). Podaci o komorbiditetima nisu bili dostupni za sedam pacijenata.

Tabela 8. Sociodemografske karakteristike pacijenata (n= 286*)

Karakteristike	Vrednosti
Uzrast, medijana (Q1- Q3)	54 (34- 71)
Muški pol	220 (76,9)
Ženski pol	66 (23,1)
Komorbiditeti	157 (56,7)
Broj komorbiditeta	
0	122 (44,0)
1	81 (29,2)
2	54 (19,5)
≥3	20 (7,2)
Vrsta komorbiditeta	
Kardiovaskularno oboljenje	123 (44,2)
Hronična bolest pluća	11 (4,0)
Hronična bolest jetre	8 (2,9)
Hronična bolest bubrega	19 (6,8)
Dijabetes melitus	36 (12,9)
Drugo endokrinološko oboljenje	6 (2,2)
Neurološko oboljenje	14 (5,0)
Hemiplegija	4 (1,4)
Demencija	28 (10,1)
Psihoza	10 (3,6)
Depresija	11 (4,0)
Etilizam	37 (13,3)
Zavisnost od psihoaktivnih supstanci	16 (5,8)
Karcinom	12 (4,3)
Imunokompromitovanost	2 (0,7)
Hronična virusna infekcija	13 (4,7)
Hematološko oboljenje	2 (0,7)
Inflamatorne bolesti digestivnog trakta	6 (2,2)
Charlson indeks komorbiditeta, medijana (Q1–Q3)	1,0 (0,0- 4,0)

*Podaci o komorbiditetu nisu bili dostupni za 7 pacijenata. Vrednosti su predstavljene kao n (%) ili medijana (Q1- Q3).



Grafikon 2. Starosna struktura pacijenata

4.1.2. Kliničke karakteristike na prijemu u JIL

U tabeli 9 prikazane su kliničke karakteristike pacijenata. Većina pacijenata (63,6%) primarno je zbrinuta u hitnoj službi tercijarnog centra, dok je 36,4% upućeno iz regionalnih medicinskih centara. U crvenoj zoni prijemno trijažne ambulante Urgentnog centra zbrinuto je 89,2% pacijenata od strane anesteziologa, a u žutoj zoni 10,8% pacijenata od strane specijalista urgentne medicine.

Na prijemu su zabeležene visoke vrednosti APACHE II, SAPS II, SOFA skora. Medijana GCS iznosila je 10 (IQR 7–14), a $GCS \leq 8$ registrovan je kod 48,9% pacijenata. U prvih 48 sati mehanička ventiliacija primenjena je kod 75,9% bolesnika, sedacija kod 78,3%, a opiodi kod 97,6%. Vazopresori na prijemu su korišćeni kod 60,5% pacijenata, dok je 42,0% podvrgnuto hitnoj operaciji, uključujući 8% splenektomija.

Medijana IL-6 na prijemu iznosila je 183 pg/mL (IQR 60–600). Laktat ≥ 2 mmol/L zabeležen je kod 54,2% pacijenata.

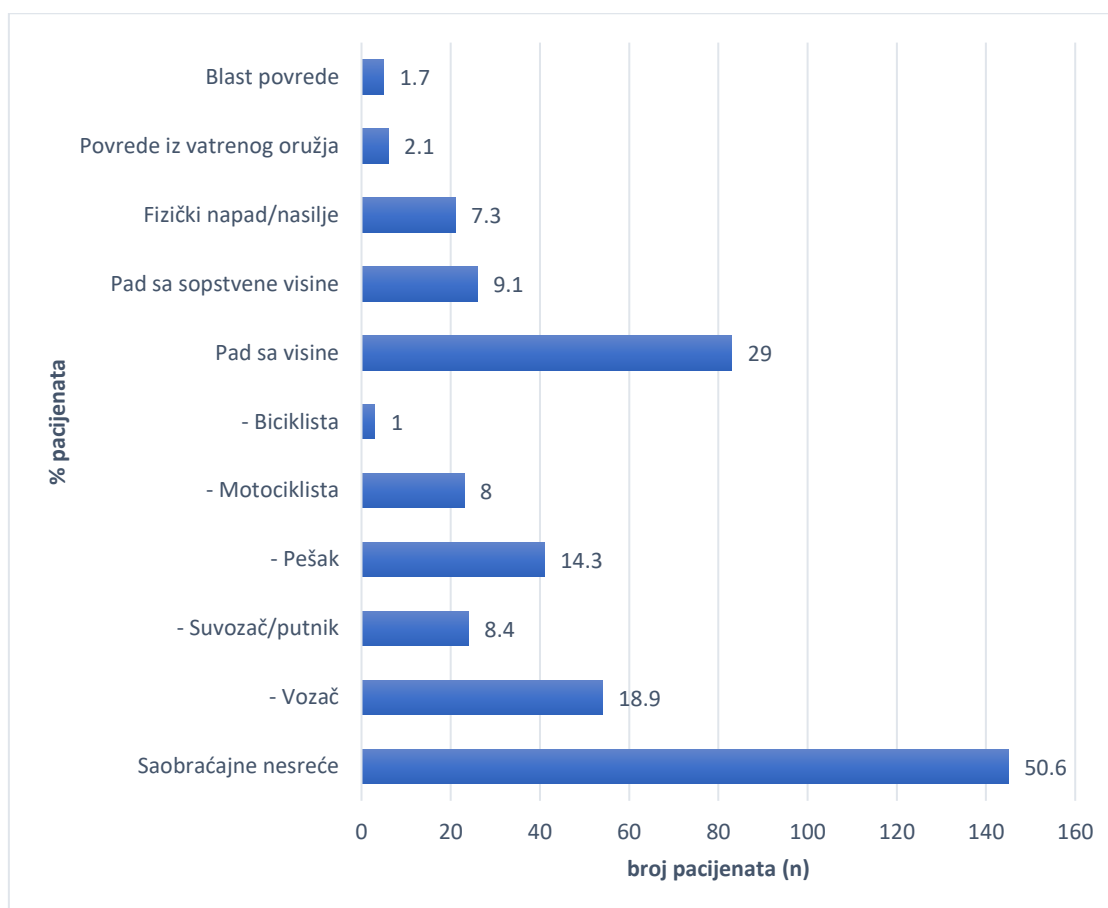
Tabela 9. Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu

Karakteristika	Vrednosti
APACHE II, medijana (Q1- Q3)	16 (12- 20)
SAPS II, medijana (Q1- Q3)	45 (30- 55)
SOFA, medijana (Q1- Q3)	6 (4- 9)
Šok indeks, medijana (Q1-Q3)	0,8 (0,8 – 1,6)
Šok indeks ≥ 0.9	134 (46,9)
GKS, medijana (Q1- Q3)	10 (7- 14)
GKS ≤ 8	139 (48,9)
GKS 9-12	41 (14,3)
GKS ≥ 13	106 (37,1)
Mehanička ventilacija u prvih 48 h	217 (75,9)
Sedacija (bar jedan dan)	224 (78,3)
Opioidi (bar jedan dan)	279 (97,6)
Vazopresor (u prvih 48 h)	173 (60,5)
Hitna operacija na prijemu	120 (42,0)
Splenektomija	23 (8,0)
IL6 (pg/mL), medijana (Q1- Q3)	183 (71,7-423,6)
Laktati, mmol/L, medijana (Q1-Q3)	2,1 (1,2- 3,5)
Laktat ≥ 2	155 (54,2)

Vrednosti su predstavljene kao n (%) ili medijana (Q1- Q3). GKS – Glasgow koma skala

4.1.3. Distribucija povreda prema vrsti i mehanizmu nastanka

Mehanizmi povreda prikazani su na Grafikonu 3. Najčešći uzrok bile su saobraćajne nesreće (50,6%), pri čemu su pacijenti najčešće bili povređeni kao vozači (18,9%), pešaci (14,3%) i suvozači/putnici (8,4%), dok je udeo motociklista i biciklista iznosio 8% i 1%. Pad sa visine zabeležen je kod 29% pacijenata, a pad sa sopstvene visine kod 9,1%. Fizički napad bio je uzrok povreda u 7,3% slučajeva, dok su povrede vatrenim oružjem i blast povrede činile 2,1% i 1,7%. Pokušaj suicida evidentiran je kod 18 pacijenata, odnosno 6,3%.



Grafikon 3. Mehanizmi povrede

Tabela 10. Karakteristike povreda

Karakteristika	Vrednosti
Mehanizam povrede	
Tupa	241 (83,9)
Penetrantna	45 (15,7)
Obrazac povrede	
TBI	41 (14,3)
TBI + trauma	136 (47,6)
Trauma bez TBI	109 (38,1)
Politrauma	143 (50,0)
Broj operacija	
0	82 (28,7)
1	103 (3,0)
2	57 (19,9)
≥3	28 (9,8)

Vrednosti su predstavljene kao n (%).

Na osnovu podataka iz tabele 10 može se uočiti da je većina pacijenata zadobila tupe povrede (83,9%), dok su penetrantne povrede bile zastupljene u 15,7% slučajeva. Kada se posmatra obrazac povređivanja, izolovana TBI registrovana je kod 14,3% pacijenata, dok je kombinacija TBI i drugih povreda bila prisutna kod 47,6% ispitanika. Povrede bez TBI činile su 38,1% slučajeva, dok je politrauma dijagnostikovana kod polovine pacijenata (50,0%).

Tokom hospitalizacije čak 70,7% teško traumatizovanih pacijenata zahtevalo je bar jednu hiruršku intervenciju. Hitna operacija izvedena je kod 42% pacijenata, dok je odloženu imalo 48,1%. Jedna operacija izvedena je kod 36,4% pacijenata, dve kod 19,6%, dok je tri ili više operacija imalo 14,7% pacijenata.

Tabela 11. Težina povreda prema delovima tela

Karakteristika	Vrednosti
ISS, medijana (Q1- Q3)	22 (18- 27)
Kategorije ISS skora	
Teška (16–24)	175 (61,2)
Ugrožavajuća (25–75)	111 (38,8)
Težina povreda po sistemima	
AIS glava ≥ 3	178 (62,2)
AIS lice ≥ 3	89 (31,3)
AIS grudni koš ≥ 3	179 (62,6)
AIS abdomen ≥ 3	97 (33,9)
AIS ekstremiteti ≥ 3	106 (37,1)
AIS karlica ≥ 3	70 (24,5)
AIS kičma ≥ 3	126 (43,7)
AIS koža ≥ 3	97 (33,9)

Vrednosti su predstavljene kao n (%) ili medijana (Q1 – Q3). ISS – Injury Severity Score; AIS – Abbreviated Injury Scale.

Raspodela težine povreda prema telesnim regijama prikazana je u tabeli 11. Srednja vrednost ISS skora iznosila je 22 (IQR 18–27). Većina pacijenata pripadala je kategoriji teških povreda (61,2%), dok je 38,8% imalo životno-ugrožavajuće povrede sa ISS skor ≥ 25 . Posmatrano prema sistemima, najčešće su teške povrede (AIS ≥ 3) zabeležene na glavi (62,2%) i grudnom košu (62,6%). Povrede abdomena bile su prisutne kod 33,9% pacijenata, a ekstremiteta kod 37,1%. Teška povreda kičme registrovana je kod 43,7% pacijenata, dok su povrede karlice AIS ≥ 3 evidentirane kod 24,5%. Povrede lica AIS ≥ 3 imalo je 31,3% pacijenata, a povrede kože iste težine 33,9%.

4.1.4. Nutritivni status pacijenata na prijemu u JIL

Antropometrijske karakteristike pacijenata prikazane su u tabeli 12. Medijana telesne mase iznosila je 80 kg (70–91), dok je medijana BMI bila 25,3 kg/m² (23,6–28,3), što ukazuje da je većina pacijenata imala vrednosti u rasponu od normalne uhranjenosti do prekomerne telesne mase. Medijana površine tela (BSA) iznosila je 1,98 m² (1,82–2,16).

Posmatrano prema kategorijama BMI, najveći udeo pacijenata pripadao je grupi sa prekomernom telesnom masom (40,6%), dok je 39,5% bilo u kategoriji normalne uhranjenosti. Gojaznost (BMI ≥ 30) zabeležena je kod 16,5% pacijenata, dok je pothranjenost bila prisutna kod 3,5% ispitanika.

Tabela 12. Antropometrijske karakteristike pacijenata na prijemu

Karakteristika	Vrednosti
Telesna masa (kg)	80 (70 - 91)
BMI (kg/m ²)	25,3 (23,6 - 28,3)
BSA (m ²)	1,98 (1,82 - 2,16)
Kategorije BMI, n (%)	
BMI <18,5	10 (3,5)
BMI 18,5 – 24,9	113 (39,5)
BMI 25 – 29,9	116 (40,6)
BMI ≥ 30	47 (16,5)

Vrednosti su predstavljene kao n (%) ili medijana (Q1 – Q3). BMI – indeks telesne mase (Body Mass Index); BSA – površina tela (Body Surface Area).

U Tabeli 13 prikazane su vrednosti nutritivnih skrining skorova na prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja. Medijana NRS-2002 skora iznosila je 3 (IQR 3–4), dok su medijane NUTRIC, mNUTRIC i NUTRIC-S skorova iznosile 3, uz sličan interkvartilni raspon.

Stratifikacija nutritivnog rizika prema različitim skrining alatima prikazana je u Tabeli 14. Prema NRS-2002 skoru, većina pacijenata bila je u kategoriji niskog nutritivnog rizika (74,5%), dok je 24,1% pacijenata bilo u nutritivnom riziku, a mali procenat (1,4%) u kategoriji visokog rizika. Primenom NUTRIC skora i njegovih modifikacija, visok nutritivni rizik (≥5) identifikovan je kod približno četvrtine do trećine pacijenata (29,4% prema NUTRIC, 24,1% prema mNUTRIC i 25,9% prema NUTRIC-S).

Tabela 13. Nutritivni skrining skorovi

Nutritivni skor	Vrednosti
NRS-2002	3 (3–4)
NUTRIC	3 (1–5)
mNUTRIC	3 (1–4)
NUTRIC-S	3 (1–5)

Vrednosti su predstavljene kao medijana (Q1–Q3). NRS-2002 – Nutrition Risk Screening 2002; NUTRIC – Nutrition Risk in the Critically ill; mNUTRIC – modifikovani NUTRIC skor; NUTRIC-S – NUTRIC skor zasnovan na SAPS II.

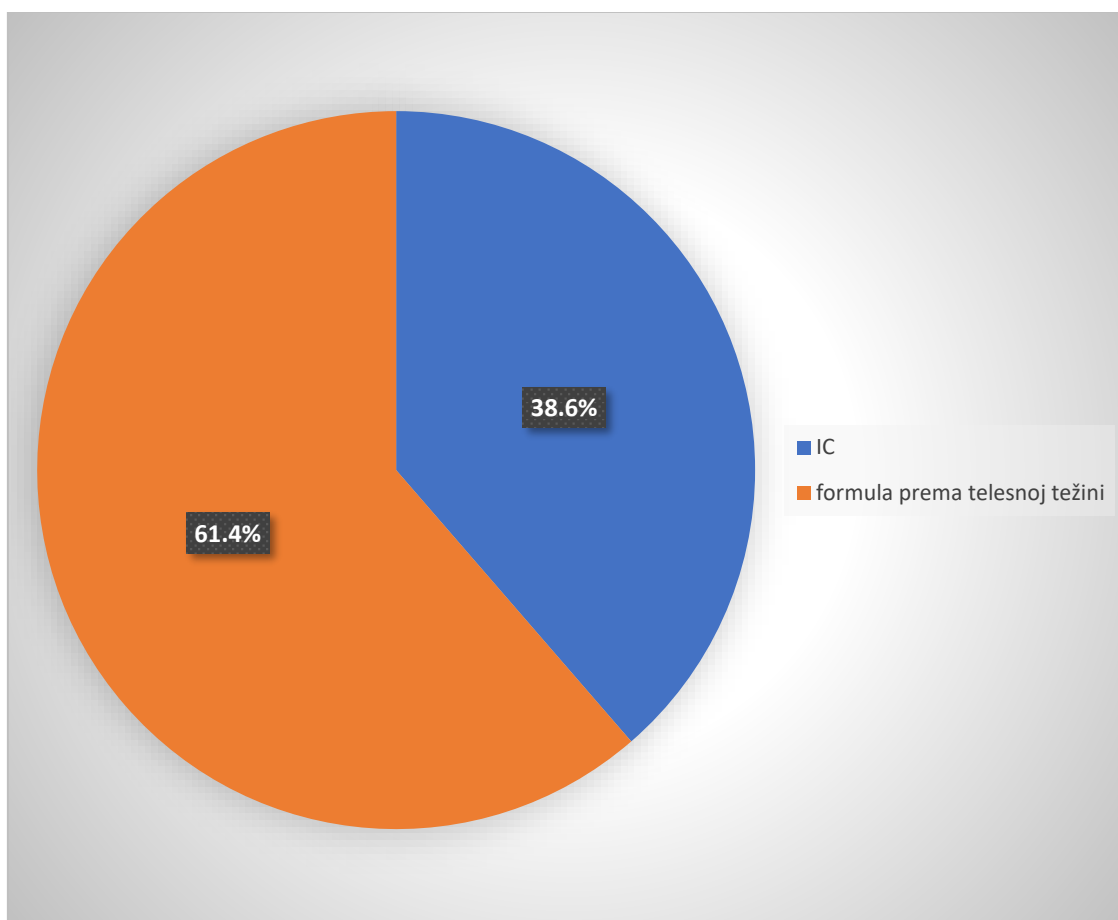
Tabela 14. Stratifikacija nutritivnog rizika prema skrining skorovima

Nutritivni skor	Nizak rizik	U riziku	Visok rizik
NRS-2002	213 (74,5) (0–3)	69 (24,1) (4)	4 (1,4) (5–7)
NUTRIC	202 (70,6) (<5)	–	84 (29,4) (≥5)
mNUTRIC	217 (75,9) (<5)	–	69 (24,1) (≥5)
NUTRIC-S	212 (74,1) (<5)	–	74 (25,9) (≥5)

Vrednosti su predstavljene kao n (%). Za NRS-2002: 0–3 nizak, 4 umeren, 5–7 visok nutritivni rizik; za NUTRIC, mNUTRIC i NUTRIC-S: visok nutritivni rizik ≥5.

4.2. Kalorijski i proteinski unos

Tokom ukupno 2860 dana nutritivnog praćenja ($286 \text{ pacijenata} \times 10 \text{ dana}$), procena energetskeg utroška izvršena je IC u 1105 slučajeva, dok je pojednostavljena formula zasnovana na telesnoj težini primenjena 1755 puta. Odnos primenjenih metoda merenja prikazan je na grafikonu 4.



Grafikon 4. Metod merenja energetske potrebe

4.2.1. Karakteristike i tok nutritivne terapije

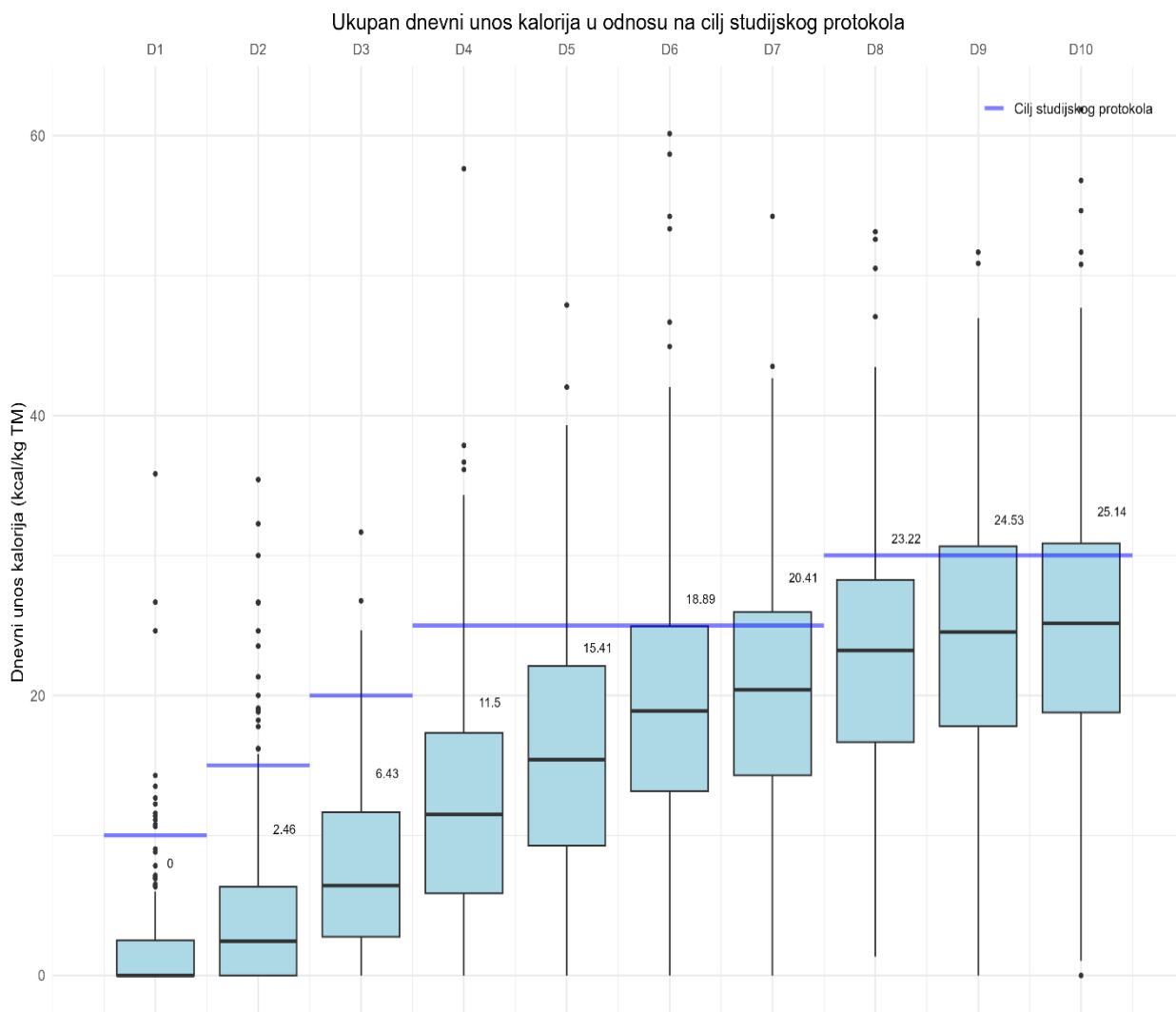
U tabeli 15 prikazani su parametri nutritivne terapije tokom prvih 10 dana lečenja, uključujući vreme započinjanja EN, tip ishrane, odnos EN i PN, kao i energetske i proteinske adekvatnosti. EN započeta je u prvih 48 sati kod 28% pacijenata, dok je kod 45,1% započinjanje EN odloženo na više od 72 sata. Većina pacijenata primala je kombinovanu EN i PN (92%), dok je samo EN primenjivana kod 8% pacijenata. U proseku, 63,7% ukupno datih kalorija dolazilo je iz EN, a 33,1% iz PN. Prosečan ostvaren unos iznosio je $1227,5 \pm 387,9$ kcal/dan i $79,0 \pm 23,8$ g proteina/dan, što odgovara energetske adekvatnosti od $68,3 \pm 22,8\%$ i proteinske adekvatnosti od $76,8 \pm 22,7\%$. Najčešći način započinjanja EN bio je putem nazogastrične sonde (73,4%), dok se ređe primenjivalo postpilorično plasiranje sonde (1,4%) ili per os unos (25,2%). Kontinuirana entralna ishrana zabeležena je kod 20,3% pacijenata, a bolusni režim kod 79,7%.

Tabela 15. Karakteristike i tok ishrane tokom prvih 10 dana (n=286)

Karakteristika	Vrednosti
Vreme do započinjanja EN (sati), medijana (Q1-Q3)	48 (24 – 96)
< 48h	80 (28,0)
48- 72 h	77 (26,9)
>72 h	129 (45,1)
Tip ishrane	
Kombinovana EN + PN	264 (92)
Isključivo EN	22 (8)
% EN u ukupnom unosu kCal	$63,7 \pm 22,5$
% PN u ukupnom unosu kCal	$33,1 \pm 20,5$
Procena adekvatnosti energetskog i proteinskog unosa	
Ostvarene kCal/dan	$1227,5 \pm 387,9$
Ciljani unos kCal/dan	$1835,8 \pm 335,8$
% energetske adekvatnosti	$68,3 \pm 22,8$
Ostvaren proteinski unos (g/dan)	$79,0 \pm 23,8$
Ciljani unos proteina (g/dan)	$105,1 \pm 20,4$
% proteinske adekvatnosti	$76,8 \pm 22,7$
Način započinjanja ishrane	
Nazogastrična sonda	210 (73,4)
Postpilorično	4 (1,4)
Per os	72 (25,2)
Kontinuirano	58 (20,3)
Bolusno	228 (79,7)

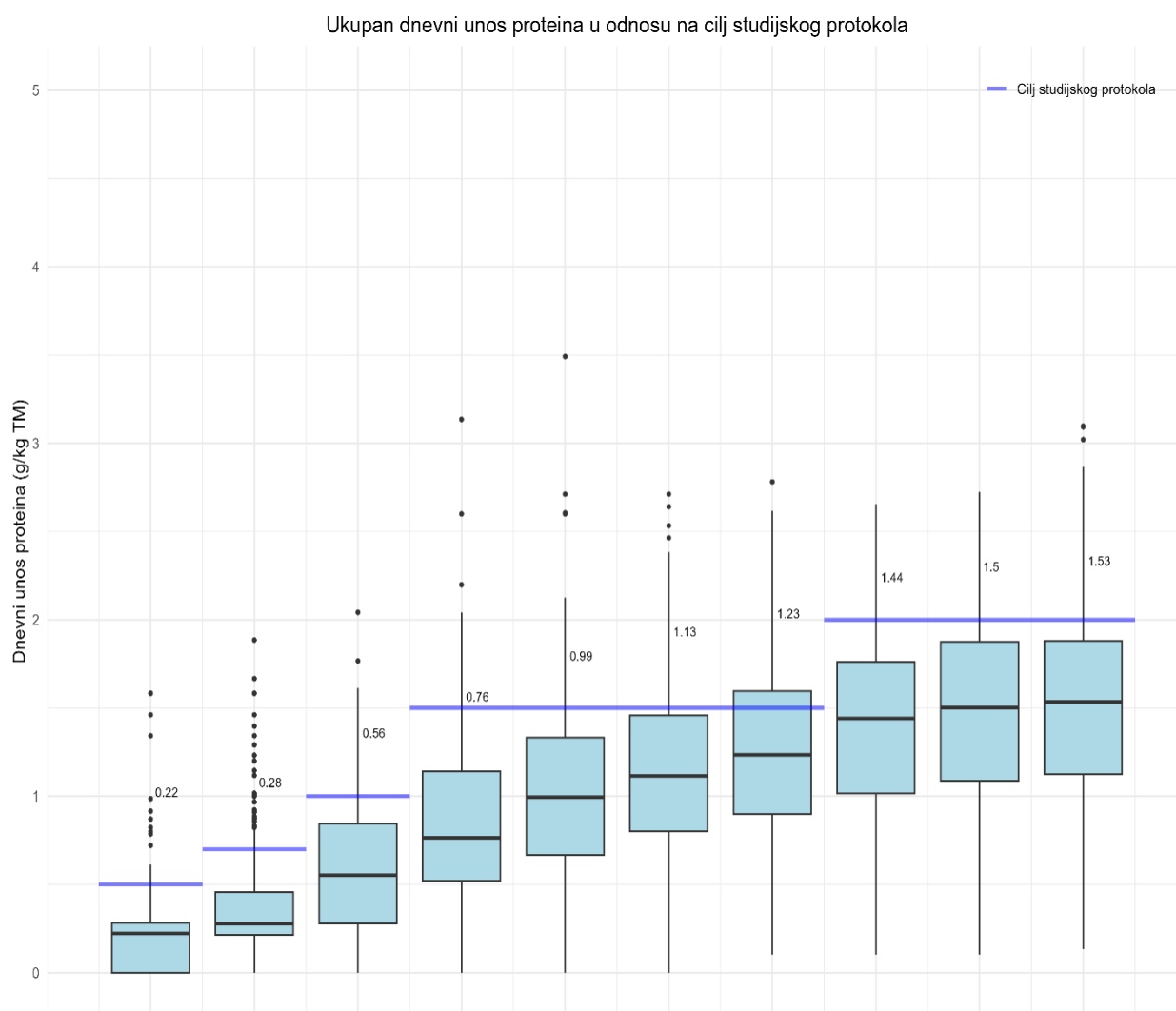
Vrednosti su predstavljene kao n (%), medijana (Q1–Q3) ili srednja vrednost $\pm$ SD. EN – enteralna ishrana; PN – parenteralna ishrana;

Na grafikonu 5 prikazani su box-plotovi dnevnog energetskeg unosa tokom prvih 10 dana nutritivne terapije, sa vrednostima medijane za svaki dan. Uočen je postepen porast energetskeg unosa tokom posmatranog perioda, sa povećanjem medijane sa 0 kcal/kg prvog dana na 15,4 kcal/kg petog dana i 25,1 kcal/kg desetog dana. Horizontalna svetlo plava linija označava ciljnu vrednost energetskeg unosa prema protokolu studije.



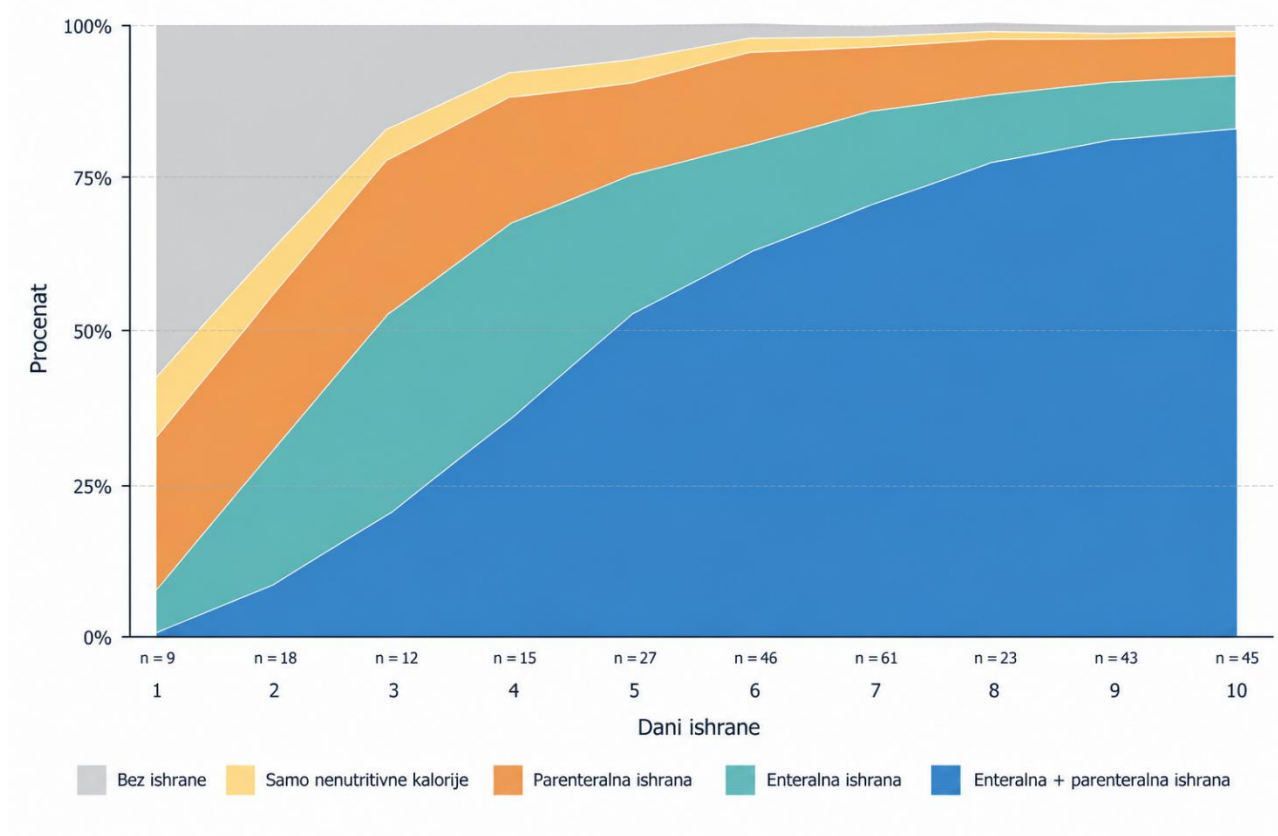
Grafikon 5. Dnevna dinamika energetskeg unosa u odnosu na ciljne vrednosti tokom prvih 10 dana.

Na grafikonu 6 prikazani su box-plotovi dnevnog proteinskog unosa tokom prvih 10 dana nutritivne terapije. Zabeležen je postepen porast proteinskog unosa, pri čemu je medijana porasla sa 0,2 g/kg prvog dana na 1,0 g/kg petog dana i 1,5 g/kg desetog dana. Horizontalna svetlo plava linija predstavlja ciljnu vrednost proteinskog unosa definisanu protokolom studije.



Grafikon 6. Dnevna dinamika proteinskog unosa u odnosu na ciljne vrednosti tokom prvih 10 dana. --- označava ciljnu vrednost proteinskog unosa prema protokolu studije.

Na grafikonu 7 prikazana je distribucija tipa ishrane tokom prvih 10 dana. Brojevi prikazani ispod stubaca (n=9, 18, 12, 15 ... do n=45) predstavljaju broj pacijenata koji su u odgovarajućem danu istovremeno dostigli i energetske i proteinske ciljeve. Većina pacijenata primala je kombinovanu EN i PN (92,3%), dok je EN kao jedini vid ishrane bila prisutna kod 7,7% pacijenata. Primena PN samostalno nije zabeležena. U proseku, 63,7% ukupno isporučene energije poticalo je iz EN, a 33,1% iz PN, što odgovara EN:PN odnosu od oko 2:1. Nenutritivne kalorije, uglavnom iz propofola, iznosile su 10,5% ukupnog energetskeg unosa prvog dana, nakon čega su se progresivno smanjivale i postale gotovo zanemarljive (<0,4%) od sedmog do desetog dana.

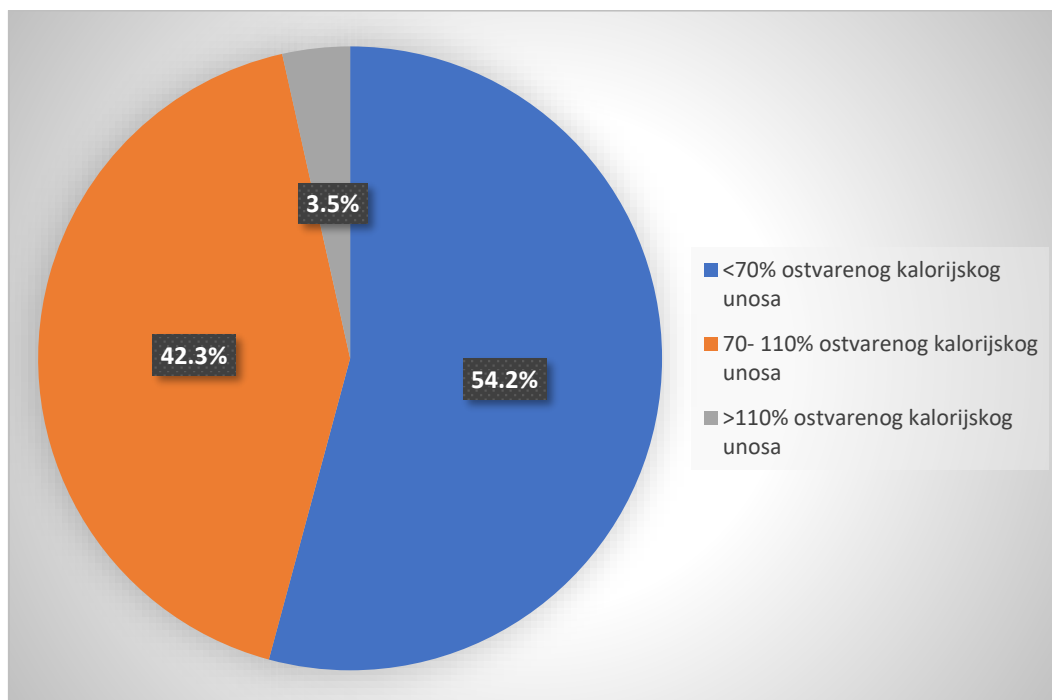


Grafikon 7. Dnevna dinamika tipa ishrane tokom prvih 10 dana

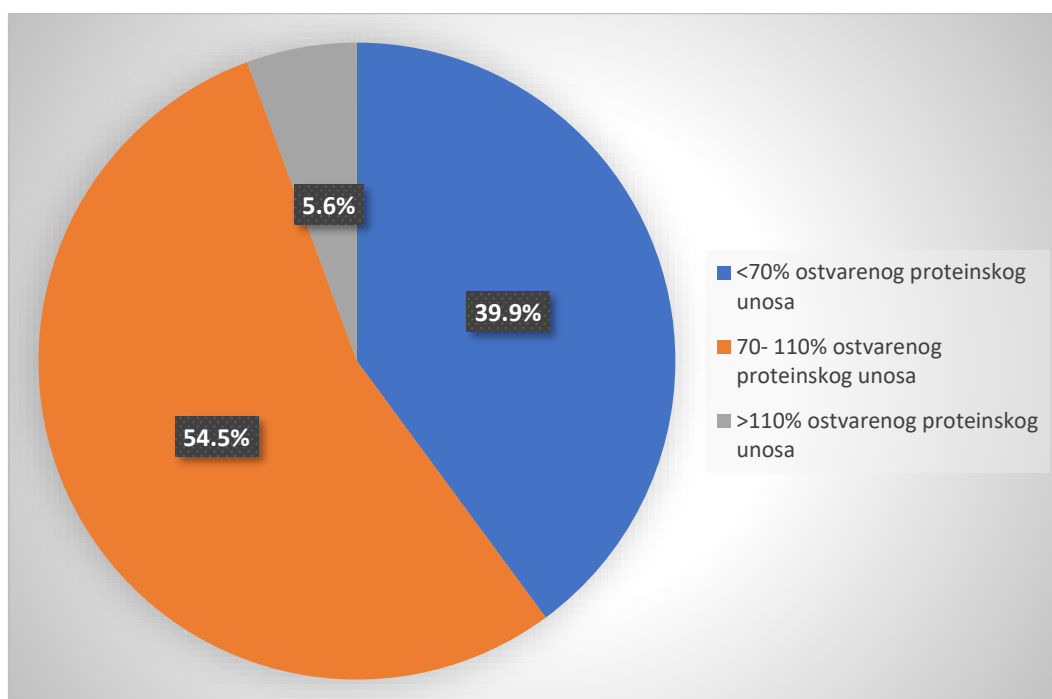
Raspodela pacijenata prema adekvatnosti kumulativnog energetskeg i proteinskog unosa tokom prvih 10 dana ishrane prikazana je na grafikonima 8 i 9.

U pogledu energetskeg unosa, nedovoljan unos (<70% ciljanih vrednosti) zabeležen je kod 54,2% pacijenata, dok je optimalan energetskegi unos (70–110% cilja) ostvaren kod 42,3% ispitanika. Prekomeran energetskegi unos (>110% cilja) registrovan je kod 3,5% pacijenata.

Analiza proteinskog unosa pokazala je da je optimalan proteinski unos (70–110% ciljanih vrednosti) postignut kod 54,5% pacijenata. Nedovoljan proteinski unos (<70% cilja) zabeležen je kod 39,9% ispitanika, dok je prekomeran proteinski unos (>110% cilja) registrovan kod 5,6% pacijenata.



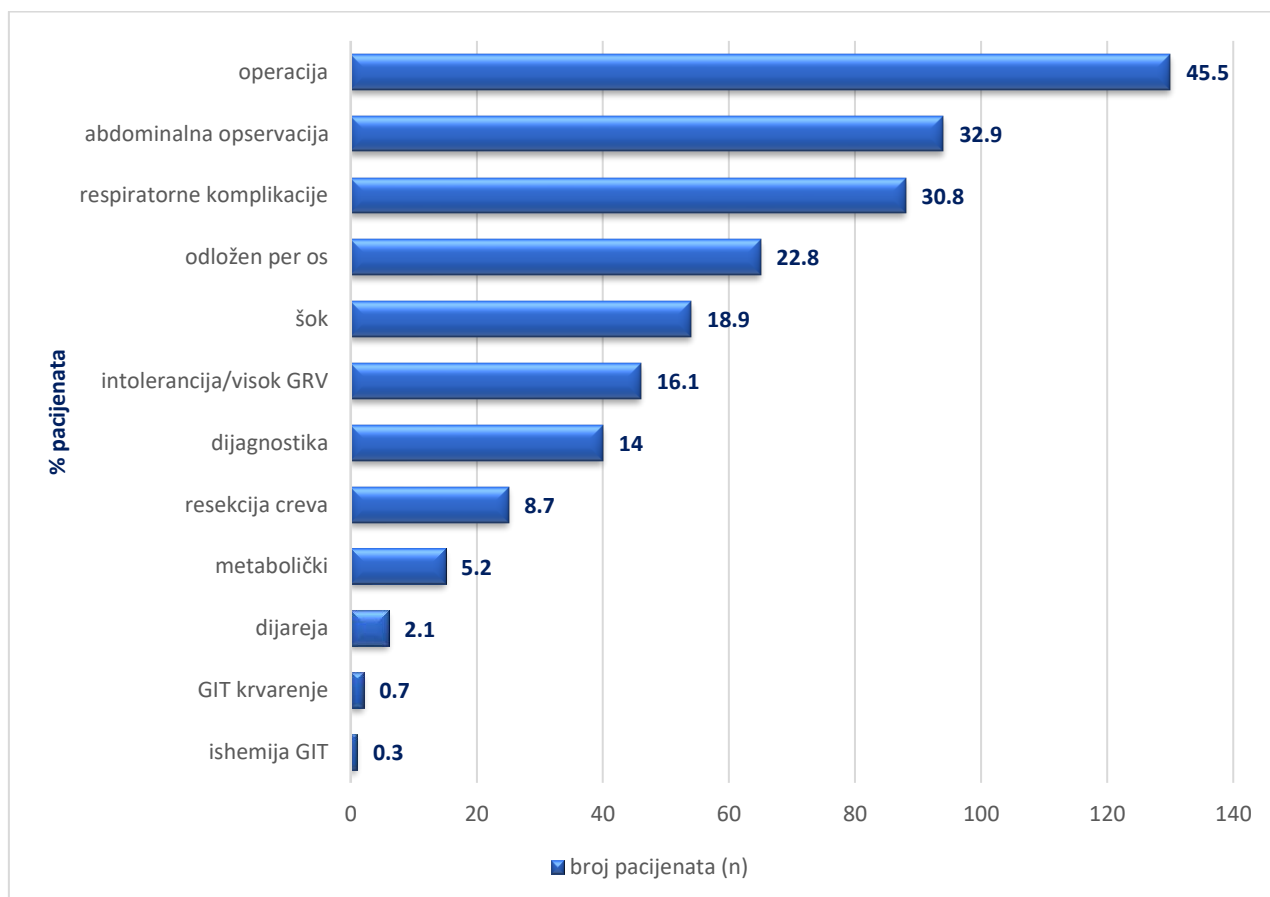
Grafikon 8. Kategorije kumulativnog energetskeg unosa u odnosu na ciljane vrednosti tokom prvih 10 dana ishrane



Grafikon 9. Kategorije kumulativnog proteinskog unosa u odnosu na ciljane vrednosti tokom prvih 10 dana ishrane

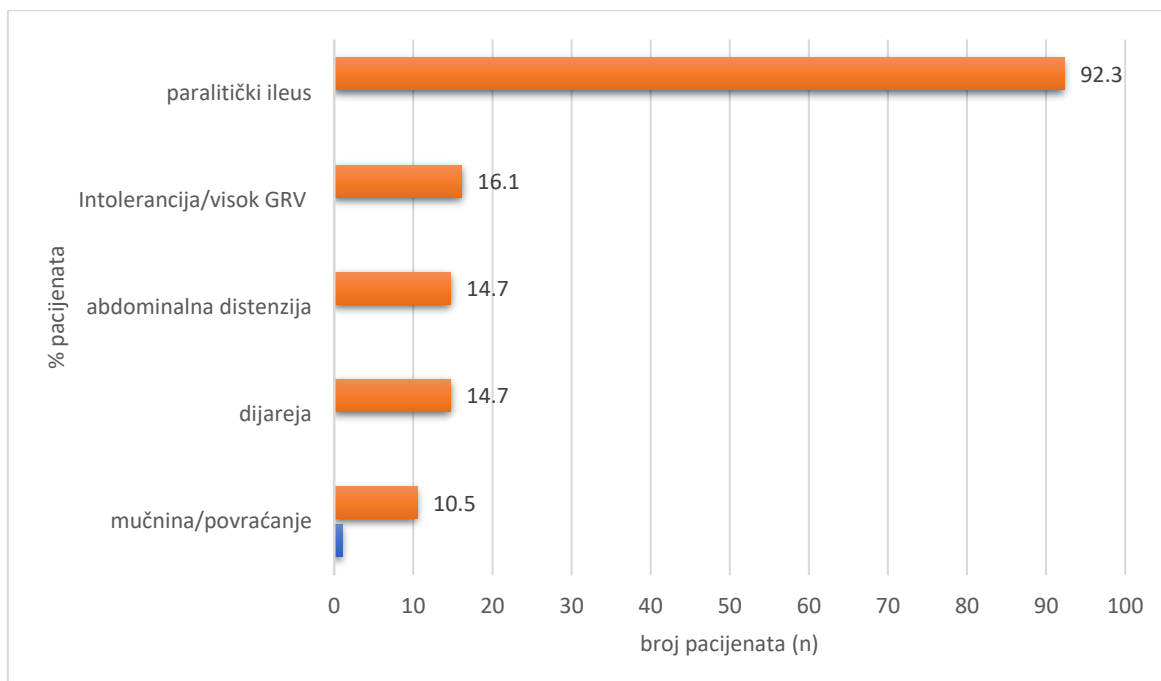
4.2.2. Razlozi prekida ishrane i komplikacije

Rezultati predstavljeni na grafikonu 10 pokazuju da je najčešći razlog prekida ishrane tokom prvih 10 dana bila operacija (45,5%). Slede abdominalna opservacija zbog sumnje na povredu abdominalnih organa (32,9%) i respiratorne komplikacije (poremećaji oksigenacije i ventilacije, potreba za intubacijom, neinvazivna ventilacija preko maske, potreba za bronhoaspiracijom) u 30,8% slučajeva. Odloženo per os započinjanje zabeleženo je kod 22,8% pacijenata, dok je šok bio razlog prekida ishrane kod 18,9%. Intolerancija ili visok GRV javili su se kod 16,1% pacijenata, a dijagnostičke procedure kod 14%. Resekcija creva (8,7%), metabolički poremećaji (5,2%), dijareja (2,1%), gastrointestinalno krvarenje (0,7%) i ishemija gastrointestinalnog trakta (0,3%) bili su ređi razlozi.



Grafikon 10. Razlozi prekida ishrane za 10 dana

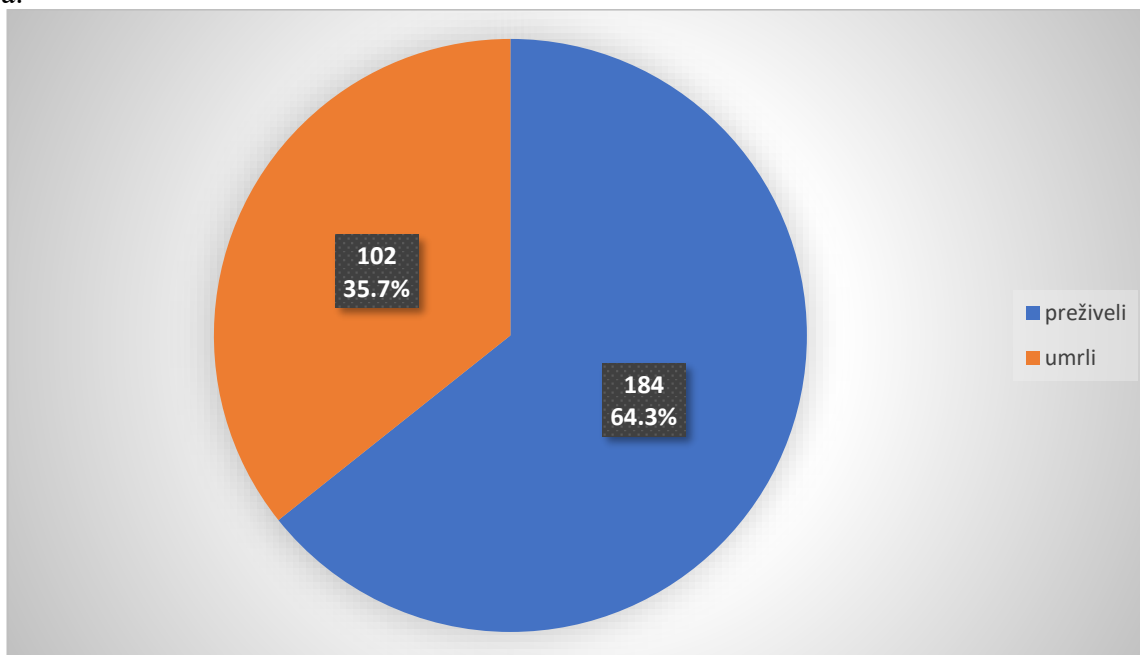
Podaci prikazani na grafikonu 11 pokazuju da je najčešća gastrointestinalna komplikacija tokom perioda praćenja bio paralitički ileus, registrovan kod 92,3% pacijenata. Sledi intolerancija na enteralni unos uz visok GRV u 16,1% slučajeva. Abdominalna distenzija i dijareja javile su se kod po 14,7% pacijenata, dok je mučnina i/ili povraćanje zabeleženo kod 10,5% ispitanika.



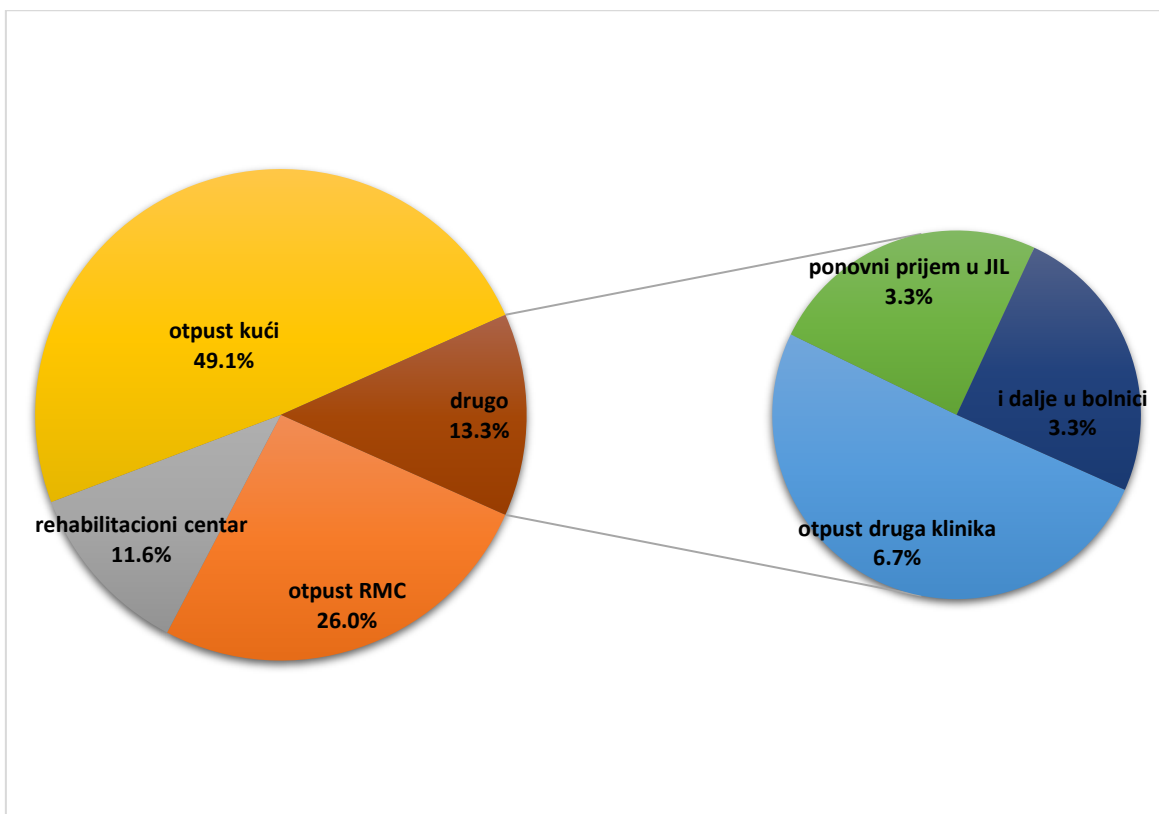
Grafikon 11. Gastrointestinalne komplikacije tokom 10 dana nutritivne terapije

4.3. Klinički ishodi

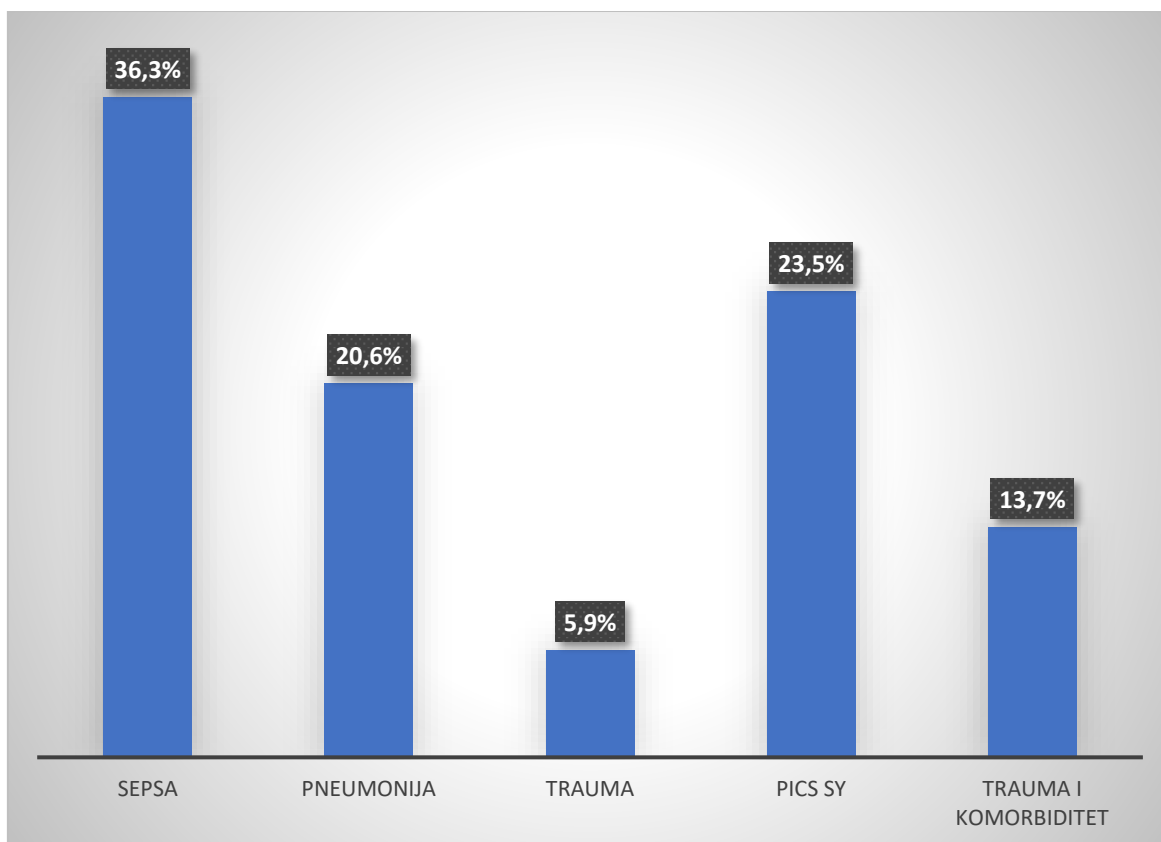
Rezultati prikazani na grafikonima 12-14 pokazuju da je ishod lečenja u JIL bio nepovoljan kod 102 pacijenta odnosno mortalitet u JIL iznosio je 35,7%. Nakon 90 dana, ukupni mortalitet je iznosio 36% (103 pacijenta). Od preživelih pacijenata, 49,1% je otpušteno kući, dok je 26% premešteno u regionalne medicinske centre, a 11,6% je nastavilo lečenje u rehabilitacionim ustanovama. Otpuštanje na druge klinike u okviru Beograda zabeleženo je kod 6,7% pacijenata, dok je povratak u JIL bio neophodan kod 3,3% bolesnika; isti procenat pacijenata ostao je i dalje u bolnici nakon 90 dana lečenja.



Grafikon 12. Preživljavanje i mortalitet u JIL



Grafikon 13. Ishod nakon otpusta iz JIL kod preživelih pacijenata



Grafikon 14. Uzroci smrtnog ishoda

Tabela 16. Klinički ishodi i tok lečenja pacijenata tokom hospitalizacije

Karakteristika	Vrednosti
Klinički događaji tokom hospitalizacije, n (%)	
Nozokomijalna infekcija	172 (60,1)
MODS	114 (39,9)
PICS	62 (21,7)
Ishod hospitalizacije, n (%)	
Otpust kući	102 (35,7)
Regionalni medicinski centar	54 (18,9)
Rehabilitacioni centar	24 (8,4)
Druga klinika	14 (4,9)
Ponovni prijem u JIL	7 (2,4)
Trajanje lečenja, medijana Q1 – Q3	
Dužina bolničkog lečenja (dani)	24,0 (15,0-33,8)
Dužina lečenja u JIL (dani)	16,0 (11,0-25,8)
Mortalitet, n (%)	
Mortalitet u JIL	102 (35,7)
28- dana mortalitet	65 (22,7)
90- dana mortalitet	103 (36,0)

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili kao medijana (Q1–Q3). MODS – multiorganska disfunkcija; PICS – sindrom perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma.

Najčešći uzrok mortaliteta je bila sepsa (36,3%), PICS sindrom (23,5%) i pneumonija (20,6%), dok je sama trauma ili trauma udružena sa teškim komorbiditetom ređe bila neposredni uzrok smrtnog ishoda u ispitivanoj grupi pacijenata. Uzroci su definisani na osnovu dijagnoze koja je postavljena kao neposrednu uzrok smrti pacijenta ili na osnovu procene lekara koji je vodio lečenje pacijenta.

U tabeli 16 prikazani su dodatni klinički ishodi i tok hospitalizacije. Nozokomijalne infekcije registrovane su kod 60,1% pacijenata, dok je MODS zabeležen kod 39,9%, a PICS kod 21,7% bolesnika. Dužina ukupnog bolničkog lečenja imala je medianu od 24 dana (IQR 15,0–33,8), dok je medijana dužine boravka u JIL bila 16 dana (IQR 11,0–25,8).

4.3.1. Ishrana i razvoj nozokomijalne infekcije

U tabelama 17 - 19 predstavljene su karakteristike nozokomijalnih infekcija koje su dijagnostikovane kod 60,1% pacijenata tokom boravka u JIL. Najčešći oblici bili su VAP (42,0%), sepsa (40,6%) i septični šok (30,1%).

Tabela 17. Karakteristike nozokomijalnih infekcija tokom hospitalizacije u JIL

Karakteristika	Vrednosti
Vrsta nozokomijalne infekcije, n (%)	
Nozokomijalna infekcija (ukupno)	172 (60,1)
VAP	120 (42,0)
Sepsa	116 (40,6)
Septični šok	86 (30,1)
Primarna infekcija krvi	87 (30,4)
CLABSI	74 (25,9)
Sekundarna infekcija krvi	32 (11,2)
Infekcija rane, dekubita, kože	22 (7,7)
CAUTI	30 (10,5)
Intraabdominalna infekcija	7 (2,4)
Tok infekcije	
Dani do razvoja infekcije, medijana (Q1-Q3)	5,0 (0,0-8,0)
Relaps	49 (17,1)
Reinfekcija	66 (23,1)

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili kao medijana (Q1-Q3). VAP- pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom, CLABSI- infekcija krvi povezana sa vaskularnim kateterom; CAUTI – urinarna infekcija povezana sa kateterom.

Primarna infekcija krvi zabeležena je kod 30,4% pacijenata, dok su CLABSI i sekundarne infekcije krvi registrovane u 25,9% i 11,2% slučajeva. Infekcija rane, dekubitusa ili kože javila se kod 7,7% pacijenata, CAUTI kod 10,5%, a intraabdominalna infekcija kod 2,4%. Medijana vremena do razvoja infekcije iznosila je 5 dana. Relaps i reinfekcija javili su se kod 17,1% i 23,1% pacijenata.

Pozitivan mikrobiološki nalaz aspirata bronha zabeležen je kod 65% pacijenata, hemokultura kod 38,5%, a hemokultura iz centralnog venskog katetera kod 45,8%. Multirezistentni (MDR) sojevi izolovani su kod 16,1% pacijenata, prošireno rezistentni (XDR) kod 66,8%, a panrezistentni (PDR) kod 16,1%.

Tabela 18. Mikrobiološki nalazi kod pacijenata sa nozokomijalnim infekcijama

Karakteristika	Vrednosti
Pozitivni mikrobiološki uzorci, n (%)	
Pozitivan aspirat bronha	188 (65)
Pozitivna hemokultura	110 (38,5)
Pozitivna centralni venski kateter	131 (45,8)
Pozitivan bris rane	55 (19,2)

Vrednosti su predstavljene kao n (%)

Tabela 19. Profil antimikrobne rezistencije izolovanih mikroorganizama

Karakteristika	Vrednosti
Antimikrobna rezistencija, n (%)	
MDR	46 (16,1)
XDR	192 (66,8)
PDR	46 (16,1)

Vrednosti su predstavljene kao n (%). MDR – multirezistentni; XDR – prošireno rezistentni; PDR – pandrezistentni mikroorganizmi.

Nakon deskriptivnog prikaza učestalosti i karakteristika nozokomijalnih infekcija, sprovedena je multivarijabilna analiza konkurentnih rizika radi ispitivanja nezavisne povezanosti nutritivnih parametara sa rizikom razvoja intrahospitalnih infekcija.

Analiza faktora povezanih sa pojavom intrahospitalnih infekcija (Tabela 20) pokazala je da su nutritivni parametri imali najznačajniji uticaj na rizik od infekcije. Bolja nutritivna adekvatnost bila je udružena sa nižim rizikom razvoja bolničke infekcije (HR = 0,68; 95% CI: 0,48–0,98; p = 0,036), dok je, nakon prilagođavanja za ukupan energetske unos, veći unos proteina takođe bio nezavisno povezan sa smanjenim rizikom (HR = 0,29; 95% CI: 0,09–0,96; p = 0,043).

Tabela 20: Multivarijabilna analiza faktora povezanih sa pojavom intrahospitalnih infekcija (Fine–Gray model konkurentnih rizika)

Karakteristika	N	HR	95% CI	P
Nutritivni parametri				
Dnevna varijabilnost energetskeg unosa (RMSSD)	168	0,94	0,84–1,05	0,256
Nutritivna adekvatnost (% cilja, z-skor)	168	0,48	0,28–0,98	0,036
Brzina oporavka energetskeg deficita (nagib/slope)	168	1,21	0,92–1,58	0,167
Inicijalni energetskeg deficit (intercept)	168	1,27	0,96–1,68	0,091
Dani dodatne PN	168	1,04	0,98–1,10	0,249
Rana EN (<72 h)	168	1,24	0,90–1,71	0,186
Unos proteina (% cilja, z-skor)	168	0,29	0,09–0,96	0,043
Put ishrane				
• Per os (referentna kategorija)	24	—	—	—
• Gastrični/postpilorični pristup	144	1,22	0,71–2,11	0,467
Kliničke i demografske karakteristike				
SOFA skor na prijemu	168	0,99	0,98–1,00	0,292
Starost (godine)	168	1,00	0,99–1,01	0,623
APACHE II skor	168	1,01	0,97–1,04	0,733
Charlson indeks komorbiditeta	168	0,97	0,89–1,05	0,471
Injury Severity Score (ISS)	168	1,01	1,00–1,02	0,188
Pol				
• Ženski (referentna kategorija)	47	—	—	—
• Muški	121	1,20	0,87–1,67	0,260

Vrednosti su prikazane kao hazard ratio (HR) sa 95% intervalom pouzdanosti (CI). Nutritivni parametri standardizovani su na z-skor radi uporedivosti veličina efekata. Unos proteina izražen je kao procenat ostvarenog cilja. Referentne kategorije su *per os* za put ishrane i ženski pol.

Nasuprot tome, kliničke karakteristike pacijenata, uključujući SOFA skor na prijemu, starost, pol, APACHE II skor, Charlson indeks komorbiditeta i težinu povrede, nisu pokazale značajnu povezanost sa razvojem intrahospitalnih infekcija. Kontinuirane varijable različitih jedinica (npr. RMSSD, metrički pokazatelji energetskeg deficita i nutritivna adekvatnost) standardizovane su na z-skor radi uporedivosti veličina efekata.

4.3.2. Ishrana i trajanje mehaničke ventilacije

Kao što je prikazano u Tabeli 21, mehanička ventilacija (MV) primenjena je kod većine pacijenata (81,5%) bar jednom tokom hospitalizacije, dok je 75,9% bolesnika zahtevalo MV već u prvih 48 sati od prijema u JIL. Medijana trajanja MV iznosila je 10 dana (Q1–Q3: 3–17), dok je medijana broja dana bez MV u prvih 28 dana (VFD-28) bila 16 (Q1–Q3: 0–24).

Ishodi odvajanja od MV pokazali su heterogenu raspodelu. Kod 37,9% pacijenata zabeleženo je uspešno odvajanje uz direktnu ekstubaciju. Manji deo bolesnika zahtevao je dodatnu respiratornu potporu nakon ekstubacije, i to u vidu neinvazivne ventilacije (1,4%) ili visokoprotodne terapije kiseonikom (0,7%).

Neuspešno odvajanje od MV, sa potrebom za reintubacijom, registrovano je kod 40,3% pacijenata. U okviru ove grupe, deo bolesnika je zbog produženog trajanja MV zahtevao traheostomu, koja je postavljena kod 20,6% pacijenata.

Tabela 21. Mehanička ventilacija i respiratorni ishodi tokom hospitalizacije u JIL

Karakteristika	Vrednosti
Mehanička ventilacija (MV)	
MV tokom hospitalizacije	233 (81,5)
MV u prvih 48 h	217 (75,9)
Trajanje MV (dani)	10 (3 – 17)
Ventilation-free days (VFD-28)	16 (0 - 24)
Odvajanje od MV*	
Uspešno odvajanje / ekstubacija	108 (37,9)
Ekstubacija uz neinvazivnu ventilaciju (NIV)	4 (1,4)
Ekstubacija uz visokoprotodnu terapiju kiseonikom (HFNO)	2 (0,7)
Neuspešno odvajanje / reintubacija	94 (40,3)
Traheostoma	59 (20,6)

Vrednosti su predstavljene kao n (%) ili medijana (Q1–Q3). VFD-28 (ventilation-free days) predstavlja broj dana bez MV u prvih 28 dana; pacijenti koji nisu zahtevali MV imali su vrednost 28, dok su pacijenti koji su preminuli u tom periodu imali vrednost 0.

* Analiza odvajanja od MV sprovedena je isključivo kod pacijenata koji su tokom hospitalizacije zahtevali MV ($n = 233$).

Na osnovu ovih deskriptivnih nalaza, sprovedena je multivarijabilna analiza konkurentnih rizika radi identifikacije nutritivnih i kliničkih faktora nezavisno povezanih sa trajanjem MV.

U ukupnom uzorku, 233 pacijenta zahtevala su MV, te se dalja analiza odnosi na ovu podgrupu (Tabela 22). Fine–Gray model konkurentnih rizika, sa ekstubacijom kao događajem od interesa i mortalitetom kao konkurentnim ishodom, pokazao je da su pojedini nutritivni i klinički faktori bili nezavisno povezani sa vremenom do ekstubacije.

Veća dnevna varijabilnost energetskeg unosa, izražena višim vrednostima RMSSD, bila je značajno udružena sa odloženom ekstubacijom (HR = 0,55; 95% CI: 0,31–0,99; $p = 0,047$). Takođe, veći inicijalni energetskeg deficit bio je povezan sa produženim vremenom do ekstubacije (HR = 0,60; 95% CI: 0,40–0,90; $p = 0,014$), dok brzina oporavka energetskeg deficita nije dostigla statističku značajnost (HR = 0,73; 95% CI: 0,52–1,03; $p = 0,077$). Od kliničkih parametara, viši GKS skor bio

je snažan prediktor brže ekstubacije (HR = 1,10 po jednom poenu; 95% CI: 1,03–1,17; p = 0,004), dok su starije životno doba (HR = 0,98 po godini; p = 0,005) i veća težina povrede izražena ISS skorom (HR = 0,90; 95% CI: 0,86–0,93; p < 0,001) bili povezani sa produženim trajanjem MV. Ukupna nutritivna adekvatnost, unos proteina, rana EN (u prvih 72 sata) i komorbiditet, izražen Charlson indeksom, nisu pokazali značajnu povezanost sa trajanjem MV.

Tabela 22: Nutritivni i klinički prediktori trajanja mehaničke ventilacije (Fine–Gray model)

Varijabla	N	HR	95% CI	P
Dnevna varijabilnost energetskeg unosa (RMSSD)	233	0,55	0,31–0,99	0,047
Nutritivna adekvatnost (% cilja, z-skor)	233	1,32	0,81–2,16	0,260
Brzina oporavka energetskeg deficita (nagib, slope)	233	0,73	0,52–1,03	0,077
Inicijalni energetskeg deficit (intercept)	233	0,60	0,40–0,90	0,014
Rana EN (<72 h)	233	0,80	0,52–1,24	0,316
Uzrast (godine)	233	0,98	0,96–0,99	0,005
Pol				0,928
• Ženski (referentna kategorija)	60	—	—	—
• Muški	173	0,99	0,58–1,68	—
Glasgow koma skala (GKS)	233	1,10	1,03–1,17	0,004
APACHE II skor	233	0,94	0,89–0,98	0,009
Charlson indeks komorbiditeta	233	0,92	0,81–1,04	0,177
ISS	233	0,90	0,86–0,93	<0,001
Unos proteina (% cilja, z-score)*	233	1,40	0,20–9,63	0,732

Vrednosti su predstavljene kao hazard ratio (HR) sa 95% intervalom pouzdanosti (CI). Kontinuirane varijable nutritivnih parametara izražene su kao z–skor radi uporedivosti veličina efekata. Produžena MV analizirana je primenom Fine–Gray modela konkurentnih rizika. *Z-score za unos proteina izražen je kao procenat ostvarenog cilja.

4.3.3. Sindrom perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma (PICS)

PICS sindrom je identifikovan kod 62 pacijenta (21,7%). U bivarijantnoj analizi nije utvrđena statistički značajna povezanost između energetske niti proteinske nutritivne adekvatnosti i pojave PICS sindroma (Tabela 23). Iako je među pacijentima sa PICS sindromom zabeležen veći apsolutni broj onih sa neadekvatnim energetskeg i proteinskeg unosom, razlike nisu dostigle statističku značajnost.

Tabela 23. Učestalost sindroma perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma (PICS)

Karakteristika	Vrednosti
Prisustvo PICS sindroma	62 (21,7)
Bez PICS sindroma	224 (78,3)

Vrednosti su predstavljene kao n (%)

Tabela 24. Povezanost energetske i proteinske adekvatnosti sa pojavom PICS sindroma

Nutritivna adekvatnost	PICS	Bez PICS	OR(95% CI)	P
Energetska adekvatnost				
Neadekvatno	37 (23,6)	120 (76,4)	1,14 (0,65–1,99)	0,71
Adekvatno	25 (19,4)	104 (80,6)	Referentno	
Proteinska adekvatnost				
Nedekvatno	28 (21,7)	101 (78,3)	0,98 (0,55–1,73)	0,93
Adekvatno	34 (21,7)	123 (78,3)	Referentno	

Vrednosti su predstavljene kao n (%). OR – odds ratio; CI – 95% interval poverenja. Adekvatna nutritivna ishrana korišćena je kao referentna kategorija.

4.3.4. Ishrana i dužina lečenja

Globalni klinički ishodi i tok hospitalizacije prikazani su u Tabeli 16. U nastavku je ispitan odnos nutritivnih parametara sa dužinom bolničkog lečenja, kao važnim pokazateljem težine kliničkog toka i oporavka nakon teške traume. U tu svrhu sprovedena je analiza konkurentnih rizika radi procene nezavisne povezanosti nutritivne adekvatnosti i drugih kliničkih faktora sa vremenom do otpusta iz bolnice.

Tabela 25: Nutritivni i klinički prediktori dužine bolničkog lečenja (Fine–Gray model)

Karakteristika	N	HR	95% CI	P
Nutritivni parametri				
Put ishrane				0.5
• per os	72	—	—	—
• gastrično/postpilorično	214	0.82	0.47–1.42	—
Način administracije ishrane				0.7
• bolus	223	—	—	—
• kontinuirano	56	1.09	0.72–1.66	—
Energetska adekvatnost (%)	286	1.34	0.72–2.49	0.4
Klinički parametri				
Uzrast (godine)	286	1.00	0.99–1.01	0.8
Pol				
• Ženski	66	—	—	—
• Muški	220	1.49	0.98–2.28	0.064
APACHE II skor	286	0.95	0.91–0.99	0.013
ISS	286	0.95	0.92–0.98	<0.001
Charlson indeks komorbiditeta	286	0.87	0.70–1.09	0.2
Mehanička ventilacija >48h	216	1.38	0.75–2.52	0.3
Infekcija ili reinfekcija	286	0.14	0.08–0.23	<0.001

Vrednosti su predstavljene kao hazard ratio (HR) sa 95% intervalom pouzdanosti (CI). Dužina bolničkog lečenja analizirana je primenom Fine–Gray modela konkurentnih rizika, sa otpustom iz bolnice kao događajem od interesa i mortalitetom kao konkurentnim ishodom.

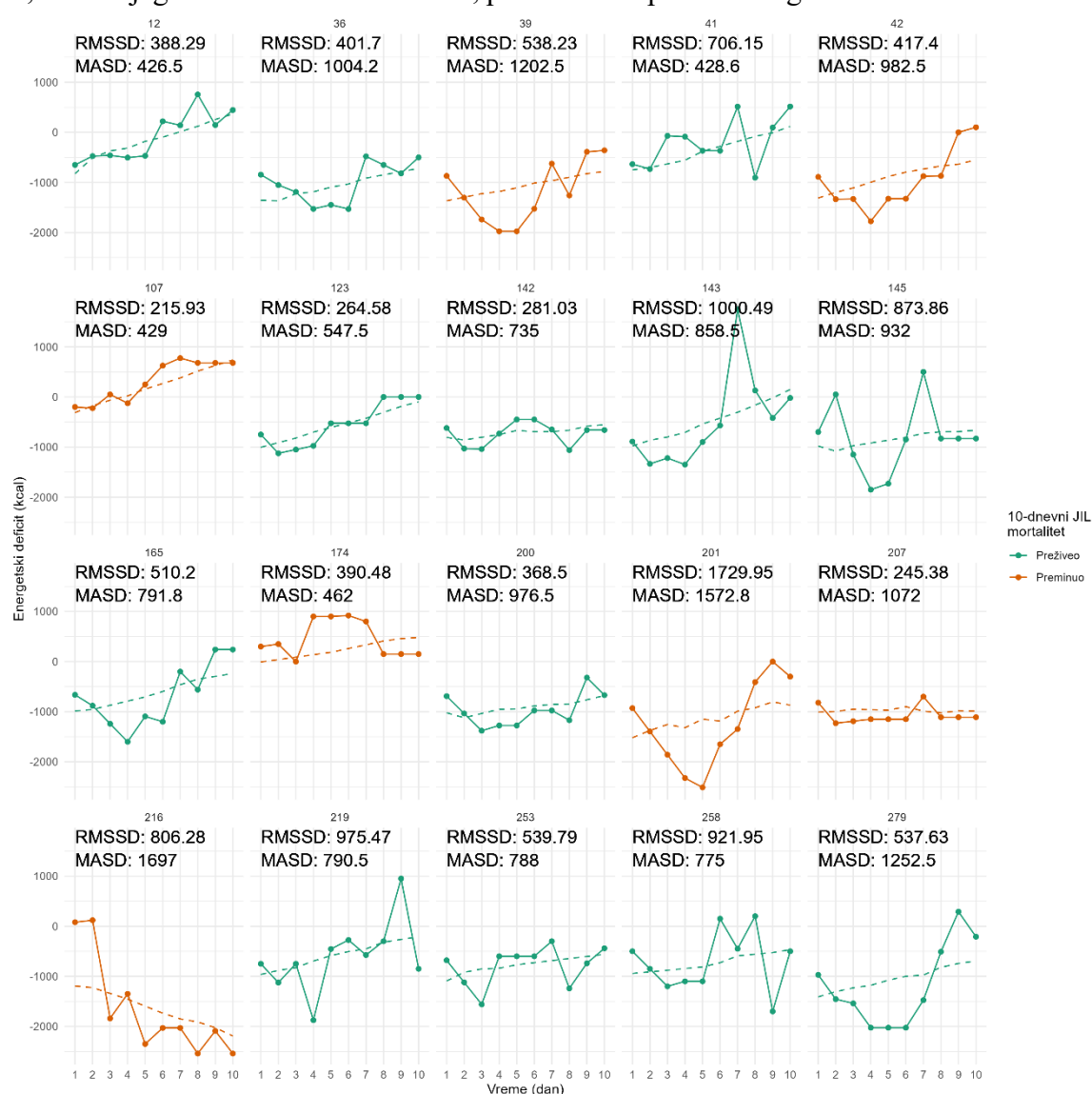
U analizi konkurentnih rizika za dužinu bolničkog lečenja (Tabela 25), nijedan od ispitivanih nutritivnih parametara nije pokazao statistički značajnu povezanost sa vremenom do otpusta iz bolnice. Energetska adekvatnost, put ishrane, kao i način administracije ishrane, nisu bili nezavisni prediktori dužine hospitalizacije.

Nasuprot tome, pojedini klinički faktori imali su značajan uticaj na trajanje bolničkog lečenja. Viši APACHE II skor (HR = 0,95; 95% CI: 0,91–0,99; p = 0,013) i veća težina povrede izražena ISS skorom (HR = 0,95; 95% CI: 0,92–0,98; p < 0,001) bili su povezani sa produženim boravkom u bolnici. Takođe, pojava infekcije ili reinfekcije bila je snažno povezana sa produženom hospitalizacijom (HR = 0,14; 95% CI: 0,08–0,23; p < 0,001).

Ostali klinički parametri, uključujući starost, pol, komorbiditete i potrebu za MV dužom od 48 sati, nisu pokazali nezavisnu povezanost sa dužinom bolničkog lečenja.

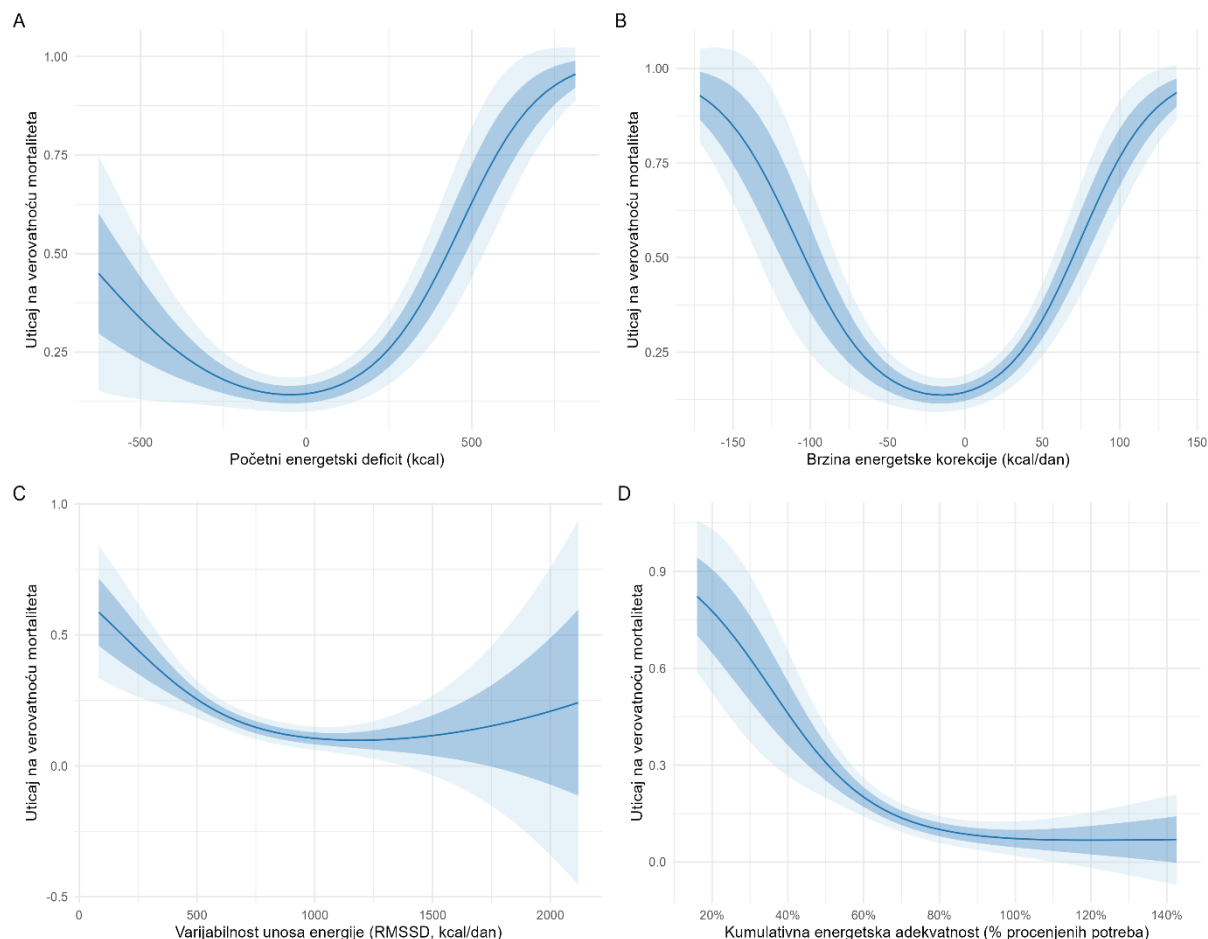
4.3.5. Ishrana i mortalitet

U cilju detaljnijeg sagledavanja odnosa između nutritivne terapije i smrtnog ishoda u JIL, sprovedena je analiza koja je obuhvatila ispitivanje individualnih obrazaca energetskeg unosa, procenu marginalnih efekata ključnih nutritivnih parametara i modelovanje modelom procenjenog rizika mortaliteta. Poseban akcenat stavljen je na uticaj kako apsolutnih vrednosti energetskeg deficita, tako i njegove vremenske dinamike, primenom naprednih longitudinalnih i survival modela.



Grafikon 15. Individualne putanje energetskeg deficita tokom prvih 10 dana od prijema u JIL, stratifikovane prema 10-dnevnom mortalitetu u JIL. Svaki panel predstavlja jednog pacijenta, pri čemu x osa označava dane boravka u JIL, a y osa dnevni energetskeg deficit (kcal). Linije su obojene u zavisnosti od ishoda: zelenom bojom prikazani su preživeli pacijenti, dok su narandžastom označeni pacijenti koji su umrli u roku od 10 dana.

Individualne putanje energetskeg deficita tokom prvih 10 dana ishrane, stratifikovane prema 10-dnevnom mortalitetu u JIL, prikazane su na Grafikonu 15. Uočen je visok stepen interindividualne heterogenosti u dnevnim obrascima energetskeg deficita, kako u pogledu apsolutnih vrednosti, tako i u pogledu dinamike dnevnih promena. Obrasci energetskeg deficita kod preživelih i pacijenata sa smrtnim ishodom delimično se preklapaju, uz širok raspon vrednosti varijabilnosti energetskeg deficita, izražene kroz RMSSD i MASD.



Grafikon 16. Marginalni efekti energetskeg unosa na verovatnoću smrtnog ishoda u JIL. Grafikon prikazuje procenjene marginalne efekte pojedinačnih nutritivnih parametara na verovatnoću mortaliteta, pri čemu su modeli prilagođeni za uzrast, pol, APACHE II, SOFA, ISS i Charlson indeks komorbiditeta. Linije predstavljaju procenjeni efekat, dok zasenčene oblasti označavaju 95% interval poverenja. **Panel (A)** prikazuje odnos između inicijalnog energetskeg deficita na prijemu u JIL i verovatnoće mortaliteta, uz nelinearnu povezanost. **Panel (B)** prikazuje odnos između brzine korekcije energetskeg deficita i verovatnoće mortaliteta, sa nelinearnim odnosom i najnižim vrednostima u zoni umerene korekcije. **Panel (C)** prikazuje odnos između varijabilnosti dnevnog energetskeg unosa (RMSSD) i verovatnoće mortaliteta, bez jasnog linearnog trenda. **Panel (D)** prikazuje odnos između kumulativne energetskeg adekvatnosti i verovatnoće mortaliteta, sa opadajućim trendom verovatnoće mortaliteta pri višim vrednostima adekvatnosti.

Analiza marginalnih efekata multivarijabilnog modela pokazala je da početni energetskeg deficit pri prijemu u JIL nije bio značajno povezan sa smrtnim ishodom (0 u odnosu na -500 kcal/dan; $p = 0,19$; (Grafikon 16A).

Nasuprot tome, brzina promene energetskeg unosa tokom vremena bila je značajno povezana sa modelom procenjenim rizikom smrtnog ishoda u JIL (Grafikon 16B). Konkretno, povećanje nagiba dnevnog energetskeg deficita sa $+200$ na 0 kcal/dan, odnosno prelazak sa progresivnog pogoršanja energetskeg deficita na stabilizaciju energetskeg unosa, bilo je povezano sa značajnim smanjenjem

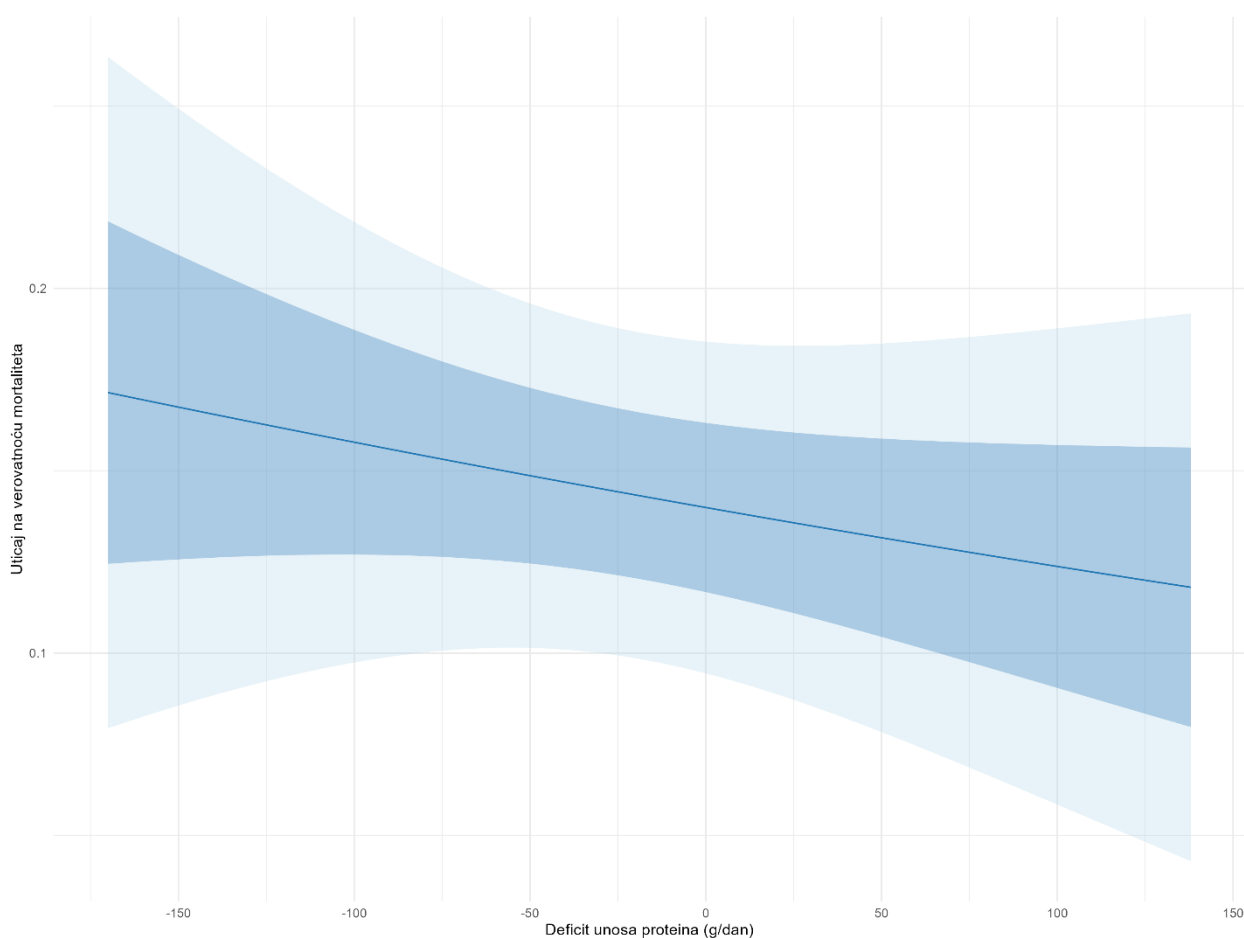
modelom procenjene verovatnoće mortaliteta (apsolutna promena verovatnoće = $-0,23$; 95% CI: $-0,41$ do $-0,05$; $p = 0,014$).

Varijabilnost dnevnog energetskeg unosa pokazala je nelinearnu povezanost sa modelom procenjenim rizikom smrtnog ishoda (Grafikon 16C).

Kumulativna energetska adekvatnost bila je snažno povezana sa smrtnim ishodom (Grafikon 16D). Pacijenti u najvišem kvartilu ostvarenog energetskeg unosa imali su značajno niži modelom procenjeni rizik smrtnog ishoda u poređenju sa pacijentima u najnižem kvartilu (apsolutna promena verovatnoće = $-0,24$; 95% CI: $-0,32$ do $-0,16$; $p < 0,001$).

Nalaz za brzinu promene energetskeg unosa potvrđen je analizom osetljivosti primenom joint longitudinal survival modela, u kojoj je povezanost ostala statistički značajna (HR = $0,05$; 95% CI: $0,001$ – $0,71$; $p < 0,001$).

Kumulativni proteinski deficit nije bio značajno povezan sa smrtnim ishodom ($p = 0,46$; Grafikon 17). Iako je uočen blagi trend smanjenja modelom procenjene verovatnoće mortaliteta sa porastom proteinskog unosa, ova povezanost nije dostigla statističku značajnost.

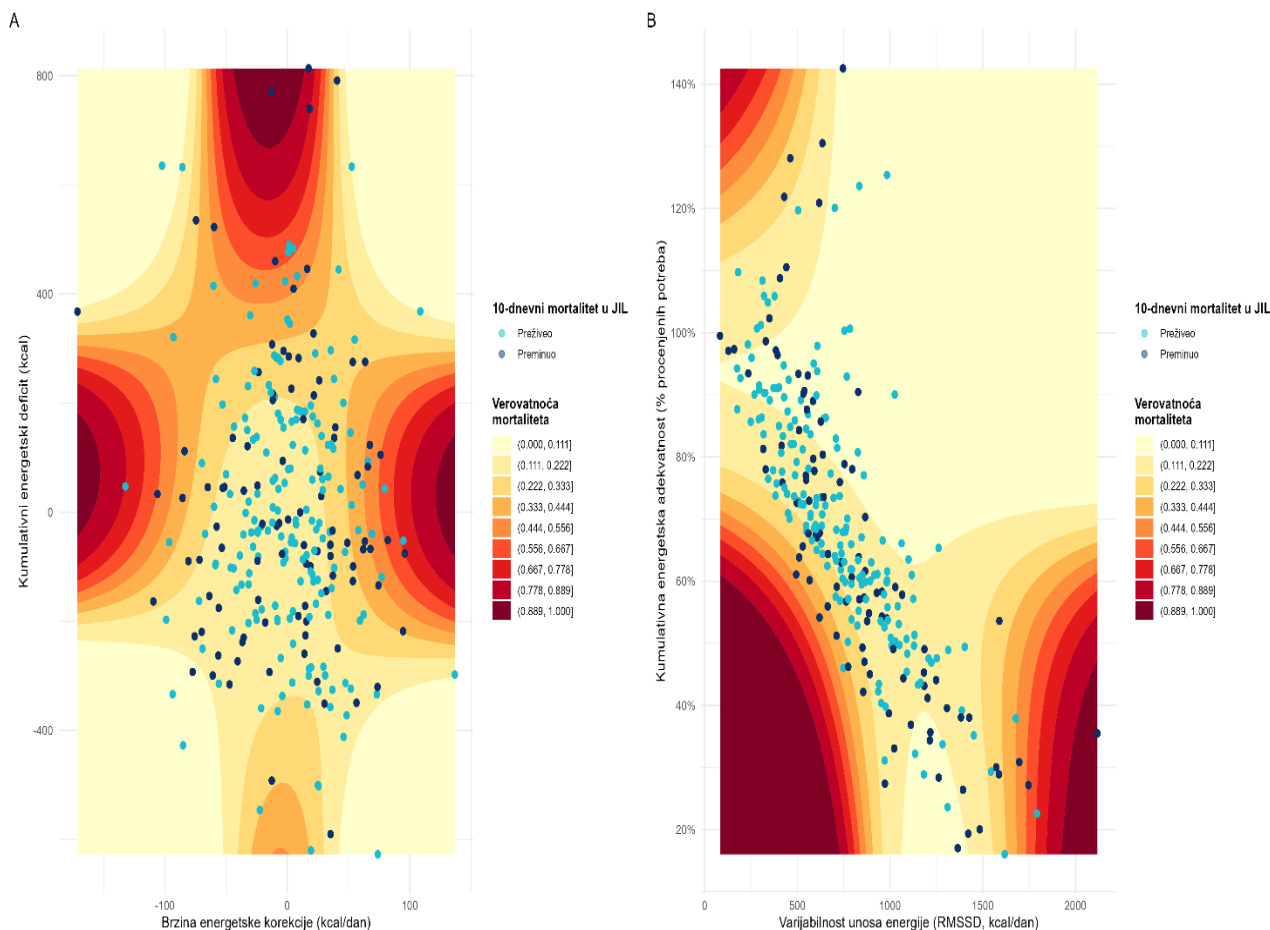


Grafikon 17. Odnos kumulativnog proteinskog deficita i modelom procenjene verovatnoće smrtnog ishoda u JIL. Prikazana je procenjena kriva sa 95% intervalom poverenja; nije uočena statistički značajna povezanost.

Modelovana predikcija mortaliteta na osnovu kombinacije parametara energetske dinamike prikazana je na Grafikonu 18. Zone visoke modelom procenjene verovatnoće smrtnog ishoda uočene su kod pacijenata sa izraženim kumulativnim energetskeg deficitom i neadekvatnom korekcijom energetskeg unosa, kao i u uslovima izražene dnevne varijabilnosti unosa pri nedovoljnoj kumulativnoj energetskeg adekvatnosti. Nasuprot tome, kod pacijenata čiji je kumulativni energetskeg

unos bio blizak ciljnim vrednostima uočena je niža modelom procenjena verovatnoća smrtnog ishoda, uz širu toleranciju varijabilnosti dnevnog unosa.

Analiza marginalnih efekata generalizovanog aditivnog modela ukazala je na izražene nelinearne odnose između različitih aspekata dinamike energetskeg unosa — uključujući kumulativni energetske deficit, brzinu korekcije i dnevnu varijabilnost unosa — i mortaliteta u JIL. Svi modeli su prilagođeni za uzrast, pol, APACHE II skor, SOFA skor, ISS i Charlson indeks komorbiditeta.



Grafikon 18. Predikcija mortaliteta u JIL na osnovu dinamike energetskeg unosa. Obojene površine predstavljaju zone različite verovatnoće smrtnog ishoda u JIL, pri čemu tamnije crvene nijanse ukazuju na višu, a svetlije nijanse na nižu prediktivnu verovatnoću mortaliteta. Pojedinačni podaci pacijenata prikazani su tačkama, uz razlikovanje ishoda nakon 10 dana boravka u JIL (preživeli i umrli). **Panel (A)** prikazuje predikovanu verovatnoću JIL mortaliteta u odnosu na brzinu dnevne korekcije energetskeg deficita i kumulativni energetske deficit. Zone povećanog rizika uočavaju se kod pacijenata sa izraženim energetske deficitom koji nije adekvatno korigovan, kao i kod onih kod kojih je korekcija energetskeg unosa bila prebrza ili nedovoljna. **Panel (B)** prikazuje prediktivnu verovatnoću JIL mortaliteta u odnosu na dnevnu varijabilnost energetskeg unosa (RMSSD) i kumulativni procenat ostvarenog energetskeg unosa u odnosu na ciljne vrednosti. Niža verovatnoća mortaliteta uočava se kod pacijenata čiji je kumulativni energetske unos blizak ciljnim vrednostima, uz širu toleranciju varijabilnosti dnevnog unosa, dok se porast rizika primećuje u uslovima nedovoljnog energetskeg unosa. Predikcije modela prilagođene su za uzrast, pol, APACHE II, SOFA, ISS i Charlson indeks komorbiditeta.

4.4. NUTRIC skor

U cilju procene prognostičkog značaja nutritivnih skorova, analizirana je njihova povezanost sa 90-dnevnim mortalitetom, kao i međusobne razlike u prediktivnim performansama.

Sva tri ispitivana skora – NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC – pokazala su statistički značajnu asocijaciju sa mortalitetom. Povećanje vrednosti skora bilo je povezano sa približno dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda (NUTRIC: OR 2,04; 95% CI 1,74–2,45; NUTRICs: OR 2,02; 95% CI 1,72–2,41; mNUTRIC: OR 2,13; 95% CI 1,80–2,58; $p < 0,001$ za sve) (tabela 26).

Tabela 26. Povezanost nutritivnih skorova sa 90-dnevnim mortalitetom

Karakteristike	NUTRIC			NUTRICs			mNUTRIC		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
NUTRIC	2.04	1.74, 2.45	<0.001						
NUTRICs				2.02	1.72, 2.41	<0.001			
mNUTRIC							2.13	1.80, 2.58	<0.001

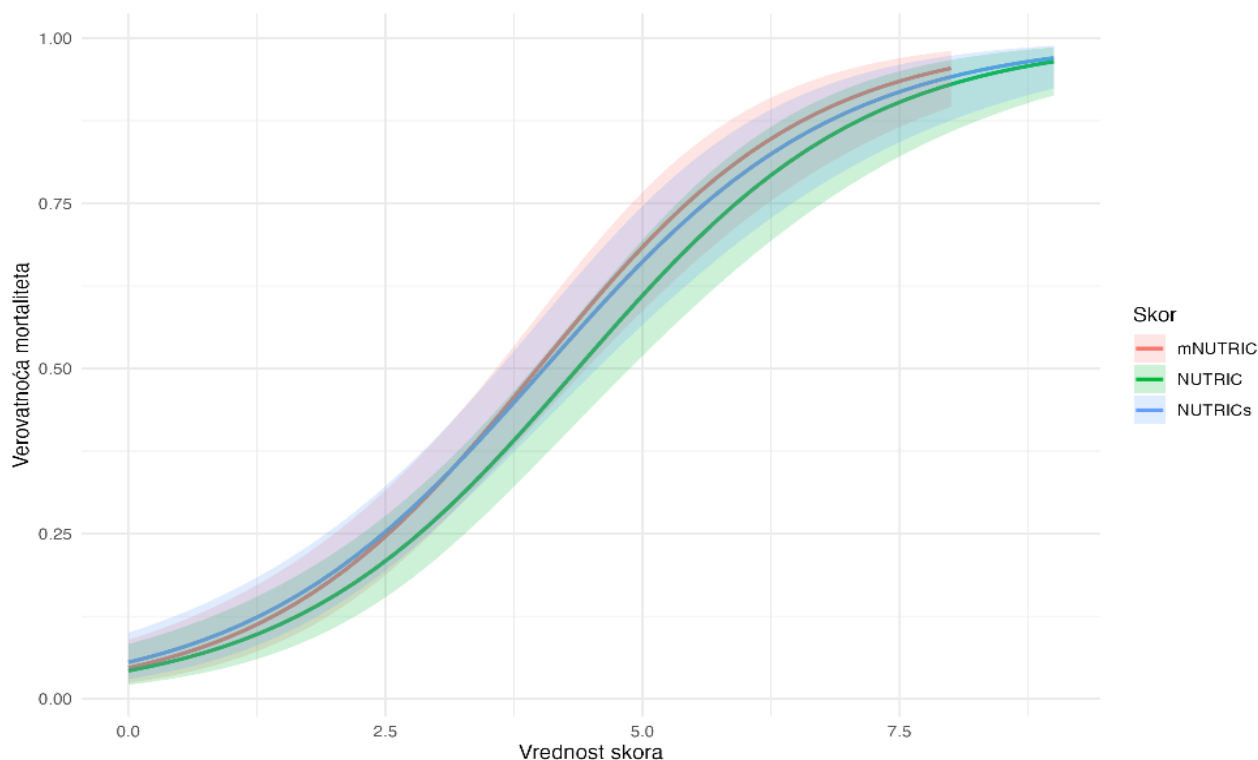
OR – odds ratio; CI – 95% interval poverenja.

Daljom analizom potvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u AUC vrednostima između skorova, čime je dodatno podržana njihova međusobna ekvivalentnost u predikciji 90-dnevnog mortaliteta. Tabela 27. prikazuje poređenje nutritivnih skorova (NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC) u predikciji 90-dnevnog mortaliteta, izražene kroz površinu ispod ROC krive (AUC). Razlike između AUC vrednosti procenjene su DeLong testom za zavisne ROC krive. Diskriminativna sposobnost svih analiziranih skorova za predikciju 90-dnevnog mortaliteta bila je visoka i međusobno veoma slična. NUTRIC skor pokazao je AUC od 0,850, dok su NUTRICs i mNUTRIC imali gotovo identične vrednosti (0,845 i 0,846, respektivno). Razlike u AUC između NUTRIC i NUTRICs skora bile su minimalne i nisu dostigle statističku značajnost (Δ AUC 0,005; 95% CI -0,016 do 0,027; $p = 0,618$). Slično tome, poređenje NUTRIC i mNUTRIC skora nije pokazalo značajnu razliku (Δ AUC 0,004; 95% CI -0,007 do 0,016; $p = 0,476$).

Tabela 27. Poređenje ROC krivih za 90-dnevni mortalitet

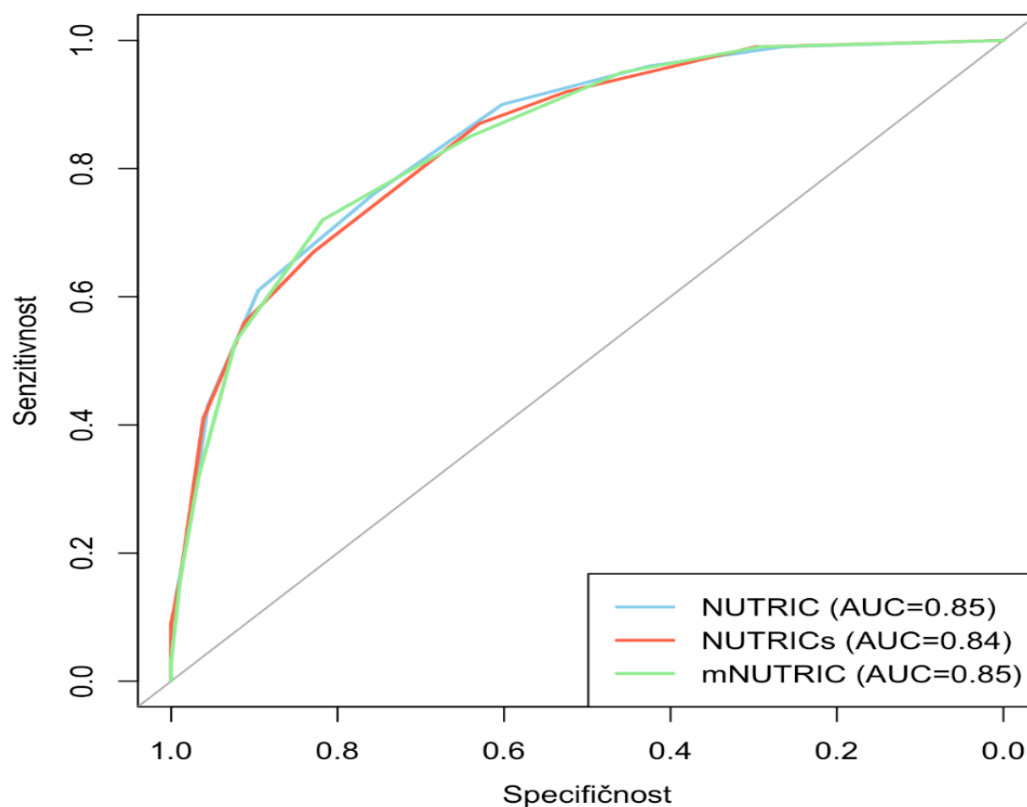
Poređenje modela	AUC (Referentnih)	AUC (Uporednih)	Razlika u AUC (95% CI)	p-vrednost*
NUTRIC vs. NUTRICs	0.850	0.845	0.005 (-0.016 to 0.027)	0.618
NUTRIC vs. mNUTRIC	0.850	0.846	0.004 (-0.007 to 0.016)	0.476

*AUC = površina ispod ROC (Receiver Operating Characteristic) krive; CI = interval poverenja. p-vrednosti su izračunate primenom DeLong testa za dve zavisne ROC krive.



Grafikon 19. Odnos nutritivnih skorova (NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC) i verovatnoće 90-dnevnog mortaliteta

Vizuelna analiza odnosa između vrednosti nutritivnih skorova i verovatnoće 90-dnevnog mortaliteta na grafikonu 19. pokazuje konzistentan obrazac za sve ispitivane skorove. Sa porastom vrednosti skora dolazi do progresivnog i nelinearnog povećanja verovatnoće smrtnog ishoda, pri čemu su krive za NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC gotovo identične duž celog opsega vrednosti. Preklapanje intervala poverenja dodatno potvrđuje odsustvo značajnih razlika između skorova. Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima logističke regresije i ROC analize, potvrđujući da svi analizirani skorovi imaju sličnu prognostičku vrednost u proceni 90-dnevnog mortaliteta. ROC analiza pokazuje sličnu i dobru diskriminativnu sposobnost NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC skora za predikciju ispitivanog ishoda (AUC 0,84–0,85), bez jasne prednosti bilo kog modela (grafikon 20).



Grafikon 20. Površine ispod ROC kriva

U cilju sagledavanja kliničkog profila pacijenata prema nutritivnom riziku, upoređene su demografske karakteristike, komorbiditeti, težina kliničke prezentacije, nutritivna adekvatnost i ishodi lečenja između bolesnika sa NUTRIC skorom <5 i ≥ 5 (tabele 28–39).

Rezultati poredenja demografskih karakteristika i komorbiditeta između pacijenata sa NUTRIC skorom <5 i ≥ 5 prikazani su u tabelama 28 i 29. Pacijenti sa NUTRIC skorom ≥ 5

bili su statistički značajno stariji (69 [55–80] vs. 50 [32–64] godina; $p < 0,001$), uz veći udeo ženskog pola (33,3% vs. 18,8%; $p = 0,012$).

Pacijenti sa visokim nutritivnim rizikom imali su izraženiji komorbiditet, što je potvrđeno značajno višim Charlson indeksom (4 [2–6] vs. 0 [0–2]; $p < 0,001$). U grupi NUTRIC ≥ 5 zabeležena je i veća učestalost kardiovaskularnih bolesti (77,4% vs. 34,3%; $p < 0,001$), hronične bubrežne bolesti (13,8% vs. 4,0%; $p = 0,004$), dijabetesa (20,0% vs. 10,1%; $p = 0,026$), neuroloških oboljenja (10,0% vs. 3,5%; $p = 0,031$), hemiplegije (3,8% vs. 0,5%; $p = 0,040$) i inflamatornih bolesti digestivnog trakta (7,5% vs. 0,5%; $p = 0,001$).

Tabela 28. Demografske karakteristike i komorbiditeti prema NUTRIC kategorijama

Varijabla	NUTRIC < 5 (n = 202)	NUTRIC ≥ 5 (n = 84)	p vrednost
Uzrast, medijana (Q1- Q3)	50 (32–64)	69 (55–80)	<0,001
Pol			0,012
– Muški	164 (81,2)	56 (66,7)	
– Ženski	38 (18,8)	28 (33,3)	
Broj komorbiditeta			<0,001
0	122 (44,0)	10 (7,5)	
1	81 (29,2)	21 (25,0)	
2	54 (19,5)	12 (15,0)	
≥3	20 (7,2)	41 (52,5)	

Vrednosti su prikazane kao broj (%) ili medijana (Q1 – Q3)

Tabela 29. Vrsta komorbiditeta u odnosu na NUTRIC skor

Komorbiditet	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	P
Kardiovaskularno oboljenje	68 (34,3)	55 (65,5)	<0,001
Hronična bolest pluća	7 (3,5)	4 (5,0)	0,589
Hronična bolest jetre	5 (2,5)	1 (1,2)	0,674
Hronična bolest bubrega	8 (4,0)	11 (13,8)	0,004
Dijabetes melitus	20 (10,1)	17 (20,0)	0,043
Drugo endokrinološko oboljenje	6 (3,0)	6 (7,5)	0,120
Neurološko oboljenje	7 (3,5)	8 (10,0)	0,031
Hemiplegija	1 (0,5)	3 (3,8)	0,040
Demencija	28 (10,1)	10 (11,9)	0,681
Psihoza	3 (1,5)	1 (1,2)	0,871
Depresija	12 (6,1)	4 (5,0)	0,691
Etilizam	13 (6,6)	4 (5,0)	0,627
Zavisnost od psihoaktivnih supstanci	15 (7,6)	1 (1,2)	0,040
Karcinom	10 (5,1)	7 (8,8)	0,278
Imunokompromitovanost	5 (2,5)	3 (3,8)	0,503
Hronična virusna infekcija	6 (3,0)	1 (1,2)	0,400
Hematološko oboljenje	4 (2,0)	2 (2,5)	0,778
Inflamatorne bolesti digestivnog trakta	1 (0,5)	6 (7,5)	0,001
Charlson indeks komorbiditeta, medijana (Q1 – Q3)	1 (0–2)	4 (2–6)	<0,001

Vrednosti su prikazane kao broj (%) ili medijana (Q1 – Q3)

Karakteristike pacijenata na prijemu prema nutritivnom riziku prikazane su u tabeli 28.

Pacijenti sa NUTRIC ≥5 imali su znatno težu kliničku prezentaciju, sa višim vrednostima ISS (27 vs. 22; $p < 0,001$), APACHE II (24 vs. 17; $p < 0,001$), SOFA skora na prijemu (9 vs. 5; $p < 0,001$) i SAPS II skora (61 vs. 40; $p < 0,001$).

U grupi NUTRIC ≥5 registrovani su češći znaci hemodinamske nestabilnosti i teži neurološki status ne prijemu: šok indeks $>0,9$ (72,6% vs. 30,2%; $p < 0,001$), GKS ≤ 8 (73,8% vs. 23,3%; $p < 0,001$) i sistolni TA <90 mmHg (72,6% vs. 25,2%; $p < 0,001$). Metabolička acidoza ($BE \leq -6$ mmol/L) takođe je bila zastupljenija u NUTRIC ≥5 grupi (65,5% vs. 38,6%; $p < 0,001$).

Pacijenti sa visokim nutritivnim rizikom imali su teži mehanizam povređivanja, sa većom učestalošću politraume (76,2% vs. 31,2%; $p < 0,001$), kao i češćom potrebom za masivnom transfuzijom na prijemu (34,5% vs. 12,9%; $p < 0,001$).

Biohemijski parametri na prijemu pokazali su da pacijenti sa NUTRIC ≥5 imaju značajno više vrednosti IL-6, laktata, CRP-a, prokalcitonina, uree i kreatinina, kao i niže koncentracije ukupnih

proteina. Albumin je bio niži u ovoj grupi, bez statističke značajnosti. Broj leukocita i relativni udeo limfocita nisu se razlikovali između grupa. Učestalost laktata ≥ 2 mmol/L bila je viša u NUTRIC ≥ 5 grupi (63,1% vs. 51,0%), ali bez značajnosti.

Pacijenti sa NUTRIC ≥ 5 imali su značajno više vrednosti mioglobina (1016 vs. 500 ng/mL; $p = 0,009$), dok razlika u CK nije dostigla značajnost.

Tabela 30. Karakteristike pacijenta na prijemu prema NUTRIC kategorijama

Varijabla	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥ 5 (n=84)	p vrednost
ISS	22 (17–29)	27 (22–34)	<0,001
Politrauma, n (%)	63 (31,2)	64 (76,2)	<0,001
APACHE II	17 (13–22)	24 (20–29)	<0,001
SOFA pri prijemu	5 (3–7)	6 (4–9)	<0,001
SAPS II	40 (33–53)	51 (40–63)	<0,001
Šok indeks >0,9, n (%)	61 (30,2)	61 (72,6)	<0,001
Laktat, mmol/L	2,0 (1,1–3,2)	3,2 (2,1–5,0)	0,004
Laktat ≥ 2 mmol/L, n (%)	103 (51,0)	53 (63,1)	0,081
IL-6, pg/mL	125,0 (59,1–267,0)	431,6 (218,5–536,2)	<0,001
Albumin, g/L	38,0 (35,0–41,0)	36,0 (33,0–39,0)	0,010
Ukupni proteini, g/L	57,0 (52,0–61,0)	54,0 (50,0–59,0)	0,003
CRP, mg/L	20,2 (4,9–88,3)	52,2 (12,7–122,0)	0,022
Prokalcitonin, ng/mL	0,44 (0,10–2,24)	1,51 (0,42–6,24)	<0,001
Urea, mmol/L	5,0 (3,7–7,1)	6,9 (4,7–9,5)	<0,001
Kreatinin, μ mol/L	80,0 (64,0–104,0)	93,0 (72,8–135,2)	0,005
Leukociti $\times 10^9/L$	8,2 (6,0–11,0)	8,6 (7,0–11,5)	0,073
Limfociti, %	8,5 (5,3–14,6)	7,0 (4,1–10,2)	0,090
CK, U/L	1188 (373–3005)	1352 (510–2626)	0,18
Mioglobin, ng/mL	500 (188–1500)	1016 (354–2408)	0,009

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili medijana (Q1 – Q3)

Nutritivna praksa i adekvatnost ishrane prikazane su u tabelama 31–34. Rana EN započinjana je kasnije kod pacijenata sa visokim NUTRIC skorom. EN u prvih 48 h primenjena je kod 24% pacijenata sa NUTRIC ≥ 5 u poređenju sa 47% u grupi NUTRIC <5 ($p < 0,001$), dok je EN u prvih 72 h započeta kod 54% pacijenata naspram 74% u NUTRIC <5 grupi ($p < 0,001$).

Tabela 31. Povezanost nutritivnog rizika prema NUTRIC skorom sa započinjanjem rane EN

Varijabla	NUTRIC <5	NUTRIC ≥ 5	p vrednost
Rana EN $\leq 48h$	96 (47)	20 (24)	<0,001
Rana EN $\leq 72h$	150 (74)	45 (54)	<0,001

Vrednosti su prikazane kao n (%)

Prekidi i komplikacije nutritivne terapije, prikazani u tabeli 30, razlikovali su se u zavisnosti od nutritivnog rizika procenjenog NUTRIC skorom. U poređenju sa grupom pacijenata sa NUTRIC <5, pacijenti sa NUTRIC ≥ 5 češće su imali prekide/komplikacije ishrane usled hemodinamske nestabilnosti ili šoka (39,3% vs. 10,4%; $p < 0,001$), kao i gastrointestinalne intolerancije definisane visokim GRV (26,2% vs. 11,9%; $p = 0,003$). Nasuprot tome, u grupi sa nižim nutritivnim rizikom (NUTRIC <5) češće je beleženo odlaganje per os unosa (27,2% vs. 12,0%; $p = 0,006$), kao i prekid

nutritivne terapije zbog operacija (50,0% vs. 34,5%; $p = 0,017$). Za ostale razloge prekida ili komplikacija nutritivne terapije nisu utvrđene statistički značajne razlike između grupa ($p > 0,05$).

Tabela 32. Povezanost nutritivnog rizika prema NUTRIC skor u sa poteškoćama i prekidima nutritivne terapije u JIL

Razlog/komplikacija	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	P
Hemodinamska nestabilnost/šok	21 (10,4)	33 (39,3)	<0,001
Intolerancija EN/ visok GRV	24 (11,9)	22 (26,2)	0,003
Odložen per os unos	55 (27,2)	10 (12,0)	0,006
Operacija	101 (50,0)	29 (34,5)	0,017
GIT krvarenje	0 (0,0)	2 (2,4)	0,086
Resekcija creva	14 (6,9)	11 (13,1)	0,093
Respiratorne komplikacije	68 (33,7)	20 (23,8)	0,100
Ishemija GIT	0 (0,0)	1 (1,2)	0,294
Abdominalna opservacija	70 (34,7)	24 (28,6)	0,319
Metabolički razlozi	9 (4,5)	6 (7,1)	0,387
Dijagnostika	26 (12,9)	14 (16,7)	0,399
Dijareja	5 (2,5)	1 (1,2)	0,674

Vrednosti su prikazane kao n (%)

Pacijenti sa NUTRIC ≥5 imali su značajno nižu učestalost adekvatnog energetskeg (32,1% vs. 46,5%; $p = 0,035$) i proteinskog unosa (40,5% vs. 60,4%; $p = 0,003$) (Tabela 33).

Tabela 33. Energetska i proteinska adekvatnost prema NUTRIC kategorijama

Varijabla	Kategorija	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	p vrednost
Energetska adekvatnost	Neadekvatno (<70% ili >110%)	108 (53,5)	57 (67,9)	0,035
	Adekvatno (70–110%)	94 (46,5)	27 (32,1)	
Proteinska adekvatnost	Neadekvatno	80 (39,6)	50 (59,5)	0,003
	Adekvatno	122 (60,4)	34 (40,5)	

Vrednosti su prikazane kao n (%)

Analiza tri kategorije energetske adekvatnosti (nedovoljno: < 70% unosa u odnosu na cilj, optimalno: 70- 110%, prekomerno: >110%) pokazala je da grupa NUTRIC ≥ 5 ima veću zastupljenost nedovoljnog unosa (58,1% vs. 41,2%; $p = 0,021$) i ređi optimalni unos (33,9% vs. 52,4%). Post-hoc analiza potvrdila je razlike između kategorija nedovoljno–optimalno i nedovoljno–prekomerno. Slično tome, proteinska adekvatnost bila je značajno lošija u NUTRIC ≥ 5 grupi ($p = 0,004$), sa većom učestalošću nedovoljnog unosa (38,7% vs. 21,3%) i ređim optimalnim unosom (53,2% vs. 72,1%). Sve tri post-hoc poredbene kombinacije pokazale su statističku značajnost (Tabela 34).

Tabela 34. Povezanost nutritivnog rizika (NUTRIC) sa ostvarenjem energetske i proteinske adekvatnosti

Varijabla	Kategorija unosa	NUTRIC <5	NUTRIC ≥ 5	Omnibus p	Post-hoc Nedovoljno vs Optimalno	Post-hoc Optimalno vs Prekomerno	Post-hoc Nedovoljno vs Prekomerno
Kalorijska adekvatnost	Nedovoljno (<70%)	41,2	58,1	0,021	0,008	0,64	0,015
	Optimalno (70–110%)	52,4	33,9				
	Prekomerno (>110%)	6,3	8,1				
Proteinska adekvatnost	Nedovoljno (<70%)	21,3	38,7	0,004	0,003	0,041	0,009
	Optimalno (70–110%)	72,1	53,2				
	Prekomerno (>110%)	6,6	8,1				

Rezultati su predstavljeni kao n (%). Adekvatnost unosa klasifikovana je u tri kategorije: nedovoljno (<70%), optimalno (70–110%), prekomerno (>110%). Prikazane su omnibus p vrednosti (χ^2 test) i post-hoc poređenja uz Bonferroni korekciju.

Respiratorna i hemodinamska potpora (Tabela 35) značajno su se razlikovale između grupa. Pacijenti sa NUTRIC ≥ 5 imali su manje dana bez MV (10 vs. 24; $p < 0,001$), dužu ventilaciju (26 vs. 10 dana; $p < 0,001$), češću primenu vazopresora (94% vs. 56%; $p < 0,001$) i duži broj dana pod vazopresorima (10 vs. 2 dana; $p < 0,001$). Učestalost MV u prvih 48 h bila je viša u NUTRIC ≥ 5 grupi (93% vs. 61%; $p < 0,001$).

Tabela 35. Ishodi respiratorne i hemodinamske podrške prema NUTRIC skor

Parametar	NUTRIC <5	NUTRIC ≥ 5	P vrednost
Dani bez MV (prvih 28 dana)	20,5 (10,0–27,0)	0,0 (0,0–7,2)	<0,001
Trajanje MV, dani	7,0 (1,0–13,0)	16,5 (10,0–32,0)	<0,001
MV u prvih 48 h, n (%)	138 (68,3)	79 (94,0)	<0,001
Upotreba vazopresora (≥ 1 dan), n (%)	94 (46,5)	80 (95,2)	<0,001
Vazopresorna potpora (dani)	0,0 (0,0–5,0)	10,0 (5,0–15,2)	<0,001

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili medijana (Q1 – Q3)

Disfunkcija organa i infektivne komplikacije prikazane su u tabelama 36 i 37. Pacijenti sa NUTRIC ≥ 5 imali su značajno češću pojavu MODS i disfunkcija svih procenjivanih organskih sistema prema SOFA kriterijumima ($p < 0,001$). Takođe, ova grupa je pokazala značajno veću učestalost sepse i septičnog šoka ($p < 0,001$), kao i nozokomijalnih infekcija, reinfekcija i relapsa infekcije (sve $p < 0,001$). Multirezistentni uzročnici (MDR) bili su češći kod pacijenata sa NUTRIC ≥ 5 ($p < 0,001$), dok su PDR sojevi takođe bili statistički značajno zastupljeniji ($p = 0,031$). Učestalost XDR izolata nije se razlikovala između grupa ($p = 0,658$).

Tabela 36. Disfunkcija organskih sistema u odnosu na NUTRIC skor

Varijabla	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	p vrednost
MODS	44 (21,8)	70 (83,3)	<0,001
KVS SOFA ≥2	48 (23,8)	63 (75,0)	<0,001
Respiratorni SOFA ≥2	54 (26,7)	40 (47,6)	<0,001
Hepatični SOFA ≥2	13 (6,45)	20 (23,8)	<0,001
Renalni SOFA ≥2	30 (14,9)	55 (65,5)	<0,001
Zamena bubrežne funkcije	13 (6,4)	22 (26,2)	<0,001
CNS SOFA ≥2	34 (16,8)	45 (53,6)	<0,001
Koagulacioni SOFA ≥2	16 (7,9)	29 (34,5)	<0,001

Vrednosti su prikazane kao n (%)

Tabela 37. Povezanost NUTRIC skora sa infektivnim komplikacijama i rezistencijom uzročnika

Varijabla	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	P
Sepsa	79 (39.1)	79 (94.0)	<0.001
Septični šok	58 (28.7)	69 (82.1)	<0.001
Nozokomijalna infekcija	146 (72.3)	82 (97.6)	<0.001
Reinfekcija	63 (31.2)	55 (65.5)	<0.001
Relaps infekcije	72 (35.6)	63 (75.0)	<0.001
MDR	45 (22.3)	46 (54.8)	<0.001
XDR	134 (66.3)	58 (69.0)	0.658
PDR	26 (12.9)	20 (23.8)	0.031
Dani do razvoja infekcije	0 (0 – 7)	7 (5 – 10)	<0.001

Vrednosti su prikazane kao n (%) ili medijana (Q1- Q3). MDR – multirezistentni; XDR – prošireno rezistentni; PDR – pandrezistentni mikroorganizmi.

Ishodi lečenja, prikazani u tabelama 38 i 39, bili su značajno lošiji u grupi NUTRIC ≥5. Zabeležena je niža 28-dnevna stopa preživljavanja (56,0% vs. 86,1%; $p < 0,001$), viši JIL mortalitet (75,0% vs. 19,3%; $p < 0,001$) i viši 90-dnevni mortalitet (75,0% vs. 19,8%; $p < 0,001$).

Takođe, razvoj PICS sindroma bio je mnogo češći i statistički značajno zastupljeniji u grupi sa visokim nutritivnim rizikom (41,7% naspram 13,4%; $p < 0,001$). Pacijenti sa NUTRIC ≥5 imali su i duži boravak u JIL (30 [15–41] vs. 15 [11–25] dana; $p < 0,001$) i dužu ukupnu hospitalizaciju (41 [26–63] vs. 20 [13–32] dana; $p < 0,001$).

Kada je reč o kategorijama otpusta, pacijenti sa NUTRIC ≥5 znatno ređe su otpušteni kući (7,1% vs. 47,5%; $p < 0,001$), dok razlike u ostalim vidovima otpusta i ponovnom prijemu nisu dostigle statističku značajnost ($p > 0,05$).

Tabela 38. Ishodi pacijenata u odnosu na NUTRIC skor

Ishod	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	p
Preživljenje 28 dana	174 (86,1)	47 (56,0)	<0,001
Mortalitet u JIL	39 (19,3)	63 (75,0)	<0,001
90- dana mortalitet	40 (19,8)	63 (75,0)	<0,001
Otpust u regionalni medicinski centar	43 (21,3)	11 (13,1)	0,148
Otpust na specijalizovanu rehabilitaciju	20 (9,9)	5 (6,0)	0,397
Otpust kući	96 (47,5)	6 (7,1)	<0,001
Otpust u drugu kliniku	13 (6,4)	1 (1,2)	0,073
Ponovni prijem u JIL	3 (1,5)	4 (4,8)	0,200
PICS sindrom	27 (13,4)	35 (41,7)	<0,001

Vrednosti su prikazane kao n (%)

Tabela 39. Dužina boravka u JIL i bolnici prema NUTRIC kategorijama

Varijabla	NUTRIC <5 (n=202)	NUTRIC ≥5 (n=84)	p vrednost
Dužina lečenja u JIL (dani)	15 (11–25)	30 (15–41)	<0,001
Dužina bolničkog lečenja (dani)	20 (13–32)	41 (26–63)	<0,001

Vrednosti su prikazane kao medijana (Q1-Q3)

5. DISKUSIJA

Ova studija predstavlja prvu studiju u našoj zemlji koja je ispitivala značaj kliničke ishrane kod pacijenata sa teškom traumom, uz precizno određivanje metaboličkih zahteva primenom IC i korišćenje najnovijih evropskih preporuka za kliničku ishranu u JIL iz 2023. godine. Kod svih pacijenata je na prijemu sproveden nutritivni skrining, a praksa nutritivne terapije praćena je tokom prvih deset dana lećenja u JIL.

Rana faza kritične bolesti i teške traume predstavlja period izražene metaboličke i imunske disfunkcije, u kojem se aktiviraju složeni adaptivni mehanizmi (19,24,155). Endogena proizvodnja energije i dinamične metaboličke promene karakteristične za ovu fazu otežavaju precizno određivanje stvarnih energetske potrebe pacijenata koje treba obezbediti preko nutrijenata (100,155). U tom kontekstu, klinička ishrana u akutnoj fazi bolesti zahteva pažljivo razmatranje i individualizovan pristup.

Klinička ishrana prevazilazi ulogu prostog obezbeđivanja energetskog unosa i adekvatnog snabdevanja makro- i mikronutrijentima. Enteralna ishrana doprinosi metaboličkoj stabilnosti, očuvanju integriteta gastrointestinalnog trakta, smanjenju bakterijske translokacije, ublažavanju insulinske rezistencije i modulaciji imunskog odgovora, što je naročito značajno u ranoj fazi kritične bolesti (133). Sa druge strane, kumulativni energetske i proteinske deficit koji se razvija tokom više dana lećenja usled nedovoljnog unosa energije povezan je sa progresivnim gubitkom mišićne mase, produženim oporavkom, sporijim odvajanjem od mehaničke ventilacije, otežanom mobilizacijom i razvojem malnutricije (156–158).

Dosadašnje opservacione i randomizovane kontrolisane studije ne pokazuju ujednačene rezultate kada je reč o uticaju nutritivne terapije na ishode kritično obolelih pacijenata, uključujući mortalitet, učestalost infekcija i trajanje mehaničke ventilacije. Pored toga, većina postojećih preporuka zasniva se na istraživanjima sprovedenim u heterogenim populacijama bolesnika iz različitih tipova JIL, dok su u tim studijama teško traumatizovani pacijenti bili zastupljeni u manjem obimu. Stoga je ovo istraživanje bilo usmereno na ispitivanje nutritivne terapije u ranoj, akutnoj fazi bolesti kod pacijenata sa teškom traumom, sa posebnim osvrtom na ostvareni energetske i proteinske unos i njihov odnos prema kliničkim ishodima. Rezultati se odnose isključivo na populaciju teško traumatizovanih pacijenata lećenih u JIL.

Ispitivanu kohortu činilo je 286 teško traumatizovanih pacijenata (ISS >15), sa medijanom uzrasta od 54 godine, uz izraženu zastupljenost starije populacije, s obzirom da je gotovo trećina bolesnika bila starija od 65 godina, a više od šestine starija od 75 godina. Ovakva starosna struktura u skladu je sa savremenim epidemiološkim trendovima koji ukazuju na porast incidencije teške traume među starijim pacijentima, pri čemu padovi sa visine ispod 2 metra postaju dominantan mehanizam povređivanja, a udeo starijih bolesnika u ukupnoj populaciji traumatizovanih značajno raste (12,13). U skladu sa epidemiologijom traume, većinu ispitanika činili su muškarci (12). Više od polovine pacijenata imalo je najmanje jedan komorbiditet, što dodatno ukazuje na složenost kliničkog profila ove populacije.

Na osnovu vrednosti indeksa telesne mase (BMI), najveći udeo pacijenata bio je u kategoriji prekomerne telesne mase (40,6%) i normalne uhranjenosti (39,5%), dok je gojaznost ($BMI \geq 30$) zabeležena kod 16,5% ispitanika, a pothranjenost kod manjeg broja pacijenata (3,5%). Ovakva distribucija BMI ukazuje da većina pacijenata na prijemu nije imala izraženu pothranjenost, ali ne isključuje postojanje značajnog nutritivnog rizika u akutnoj fazi teške traume.

Iako je BMI najčešće korišćen parametar za procenu telesne uhranjenosti, on predstavlja grub pokazatelj koji ne odražava telesni sastav niti distribuciju telesnih tkiva. Kod kritično obolelih i traumatizovanih pacijenata, BMI ne omogućava razlikovanje između masnog i nemasnog tkiva, niti daje uvid u udeo skeletne mišićne mase, visceralne i subkutane masti, što je od posebnog značaja u kontekstu akutnog katabolizma i inflamatornog odgovora na traumu (159).

Savremeni pristupi proceni nutritivnog i metaboličkog statusa sve više se oslanjaju na analizu telesnog sastava, koja se može vršiti primenom kompjuterizovane tomografije (CT), najčešće na nivou trećeg lumbalnog pršljena (L3), kao i bioelektrične impedanse i drugih metoda (155,159). Ove tehnike omogućavaju precizniju identifikaciju sarkopenije, sarkopenične gojaznosti i redistribucije masnog tkiva - fenotipa koji mogu postojati i kod pacijenata sa normalnim ili povišenim BMI i koji su povezani sa lošijim kliničkim ishodima u kritičnoj bolesti i teškoj traumi. Posebno je važno istaći da pacijenti sa sarkopeničnim fenotipom imaju viši nutritivni rizik u poređenju sa pacijentima očuvane mišićne mase, zbog čega je kod njih adekvatna i pravovremena nutritivna terapija od ključnog značaja, jer dalji gubitak mišićne mase može imati ozbiljne, pa i fatalne posledice (93,160).

U kliničkoj praksi, procena nutritivnog rizika kod kritično obolelih bolesnika najčešće se zasniva na primeni validiranih skrining alata, među kojima se najčešće koristi NUTRIC skor, posebno dizajniran za populaciju u jedinicama intenzivnog lečenja. Pored njega, u različitim kliničkim okruženjima primenjuju se i drugi alati za procenu nutritivnog statusa, kao što su NRS-2002, koji integriše uticaj bolesti i nutritivni status, MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), koji se češće koristi u opštoj bolničkoj populaciji, zatim MNA (Mini Nutritional Assessment), primarno namenjen proceni nutritivnog statusa kod starijih bolesnika, kao i SGA (Subjective Global Assessment), koji se zasniva na kliničkoj proceni i iskustvu ispitivača (42,88). Međutim, zbog specifičnosti kritične bolesti i izraženog inflamatornog odgovora, ovi skorovi imaju određena ograničenja, što je dovelo do razvoja specifičnih alata poput NUTRIC skora koji bolje reflektuju kompleksnost nutritivnog rizika u JIL.

U tom kontekstu, razlike u proceni nutritivnog rizika između pojedinih skorova nisu retke i mogu odražavati različite aspekte kliničkog stanja pacijenta. Nalazi naše studije ukazuju da je približno trećina pacijenata bila u kategoriji visokog nutritivnog rizika, kako prema NUTRIC skor, tako i prema NRS-2002 skor. Slična učestalost zabeležena je i primenom modifikovanih verzija NUTRIC skora (24,1% prema mNUTRIC i 25,9% prema NUTRIC-S). S obzirom na to da je NUTRIC skor prvenstveno dizajniran kao prediktor koristi od nutritivne terapije, a ne isključivo kao pokazatelj malnutricije, njegov visok rezultat u ovoj kohorti ukazuje na povezanost sa težinom akutnog kliničkog stanja i povećanim rizikom od smrtnog ishoda, što je potvrđeno i u prethodnim studijama kod traumatizovanih pacijenata (80,84–90).

Naši rezultati dodatno potvrđuju ovu povezanost, s obzirom na to da su sva tri analizirana skora (NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC) pokazala statistički značajnu vezu sa 90-dnevnim mortalitetom, pri čemu je porast vrednosti skora bio povezan sa približno dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda. Sličnu učestalost visokog nutritivnog rizika kao u našoj studiji pokazala je i velika multicentrična studija sprovedena kod 771 traumatizovanog pacijenta, u kojoj je visok mNUTRIC skor (≥ 5) zabeležen kod 24% bolesnika (161).

U ovoj studiji mNUTRIC skor uspešno je identifikovao pacijente sa značajno većim rizikom od smrtnog ishoda, pri čemu su bolesnici sa visokim skorom imali više nego dvostruko veći rizik od 60-dnevnog mortaliteta u odnosu na pacijente niskog nutritivnog rizika. Iako u ukupnoj populaciji nije uočena direktna povezanost između količine unetih kalorija ili proteina i kliničkih ishoda, dodatne analize su pokazale da su pacijenti sa mNUTRIC skor ≥ 5 imali klinički benefit od većeg energetskeg i proteinskog unosa, dok takav efekat nije bio prisutan kod bolesnika sa niskim nutritivnim rizikom (161).

Naši rezultati su u potpunosti u skladu sa prethodnim studijama i ukazuju da pacijenti sa NUTRIC ≥ 5 imaju značajno težu kliničku prezentaciju na prijemu, izraženiju hemodinamsku nestabilnost i viši stepen organske disfunkcije u odnosu na bolesnike sa nižim skorom (80,84,90). Tokom lečenja, kod ovih pacijenata zabeležena je veća učestalost komplikacija, uključujući MODS, sepsu, septični šok, kao i nozokomijalne infekcije i infekcije uzrokovane multirezistentnim patogenima. Ishrana je bila češće otežana i manje adekvatna, uz niži energetske i proteinski unos. Ovi pacijenti zahtevali su intenzivniju i dugotrajniju potporu, uključujući dužu mehaničku ventilaciju i primenu vazopresora, uz značajno duži boravak u JIL i ukupnu hospitalizaciju.

Konačno, visok NUTRIC skor bio je povezan sa značajno lošijim ishodima, uključujući viši kratkoročni i dugoročni mortalitet i veću učestalost PICS sindroma.

Naša studija je pokazala da između originalnog NUTRIC skora i njegovih modifikacija nije uočena statistički značajna razlika u predikciji mortaliteta što je donekle u suprotnosti sa novijim studijama koje predlažu unapređene ili modifikovane verzije ovih skorova. Tako je u studiji koja je evaluirala modifikovani NUTRIC skor u kome je APACHE II zamenjen SAPS II skorom, pokazano da je ova modifikacija značajno povezana sa mortalitetom u JIL, dok takva povezanost nije potvrđena za standardni mNUTRIC skor. Autori su predložili graničnu vrednost ≥ 5 , identičnu onoj kod mNUTRIC skora, ali su ukazali na potencijalno bolju prediktivnu sposobnost modifikovanog modela (162). Slično tome, razvijene su i druge varijante NUTRIC skora sa ciljem unapređenja prediktivne tačnosti. NUTRIC-S skor, koji koristi SAPS III umesto APACHE II, pokazao je potencijalnu superiornost u predikciji mortaliteta, dok je NUTRIC-SF skor, koji uključuje parametre sarkopenije i frailty statusa, demonstrirao bolju predikciju 60-dnevnih ishoda u odnosu na mNUTRIC i pojedinačne kliničke indekse (163). Takođe, kombinacija NUTRIC skora sa inflamatornim markerima poput CRP ili sa SGA dodatno je unapredila prediktivnu vrednost u nekim studijama (164).

Međutim, iako ovi pristupi ukazuju da uključivanje dodatnih parametara može poboljšati prediktivnu sposobnost, njihova primena u svakodnevnoj kliničkoj praksi može biti ograničena. Procena frailty statusa, mišićne mase ili obima potkolenice nije uvek izvodljiva kod kritično obolelih pacijenata, naročito u uslovima hemodinamske nestabilnosti ili smanjenog nivoa svesti. Takođe, laboratorijski parametri poput CRP mogu imati ograničenja u ranoj fazi bolesti, što dodatno komplikuje njihovu upotrebu u inicijalnoj proceni.

Visoke vrednosti prognostičkih skorova na prijemu (medijana APACHE II 16, SAPS II 45 i SOFA 6), nepovoljna starosna struktura sa oko trećinom pacijenata starijih od 65 godina, niže vrednosti GKS, kao i česta hemodinamska nestabilnost sa potrebom za vazopresornom terapijom i mehaničkom ventilacijom u ranoj fazi lečenja, govore u prilog visokom očekivanom mortalitetu ove kohorte. Ukupni mortalitet iznosio je 36% (mortalitet u JIL i 90-dnevni mortalitet). Mora se napomenuti da ovaj mortalitet ne odražava precizno mortalitet pacijenata sa teškom traumom ili traumatizovanih pacijenata lečenih u JIL, jer se odnosi na selektovanu grupu pacijenata koja je lečena u JIL najmanje 10 dana. Na ovaj način izostavljeni su pacijenti sa bržim oporavkom, lakšim povredama i kraćim lečenjem u JIL. Može se pretpostaviti da je ova selekcija pacijenata značajno doprinela mortalitetu koji je veći u odnosu na stopu mortaliteta teško traumatizovanih pacijenata predstavljenu u drugim studijama.

Prema studiji sprovedenoj 2014. godine u Urgentnom centru, koja je obuhvatila srednje teško i teško traumatizovane pacijente, zabeležen je ukupni mortalitet od 21,9%, dok je 28-dnevni mortalitet iznosio 19,1% (165). Niže stope mortaliteta u ovoj studiji u odnosu na naše rezultate mogu se delimično objasniti razlikama u strukturi ispitivane populacije, s obzirom na to da su kohortu činili pacijenti sa širim spektrom težine povreda, kao i kraćim trajanjem lečenja u JIL. Iako je istraživanje sprovedeno u istom tercijarnom centru, razlike u dizajnu studije i kriterijumima uključenja ograničavaju direktno poređenje, ali istovremeno ukazuju na postojano visok mortalitet u populaciji teško traumatizovanih pacijenata lečenih u JIL u našem okruženju. Ovaj nalaz dodatno dolazi do izražaja kada se naši rezultati uporede sa podacima iz nedavno objavljenih američkih studija, u kojima je atributivni mortalitet kod pacijenata sa teškom traumom iznosio 12% i 13%, uprkos sličnoj srednjoj vrednosti ISS skora 22 kao u našoj kohorti (13).

Slično tome, evropske studije navode stope mortaliteta u rasponu od 7% do 14% za pacijente sa ISS skorom većim od 15 (14,15). Izveštaj o nacionalnoj stopi mortaliteta među teško traumatizovanim pacijentima (ISS > 15) u Japanu iznosi 21.3% što naglašava regionalne razlike u ishodima u traumi (16). Važno je, međutim, razmotriti i uzroke mortaliteta.

U studiji iz 2014. godine, najčešći uzrok smrti bila je sama trauma (preko 50%), dok su sepsa (37%), pneumonija i drugi uzroci bili ređe zastupljeni (165,166). Nasuprot tome, u našoj studiji dominantan uzrok smrtnog ishoda bile su intrahospitalne infekcije, dok je direktni letalni ishod usled

same traume bio ređi. Klinički posmatrano, najveći broj pacijenata je preminuo usled inicijalno životno ugrožavajuće traume koja se tokom lečenja komplikovala sepsom. Uprkos višem ukupnom mortalitetu, 28-dnevni mortalitet u našoj studiji iznosio je 22,7%, što je uporedivo sa podacima iz studije iz 2014. godine, imajući u vidu da je ona obuhvatila pacijente sa lakšim povredama. Dodatno, gotovo 39% pacijenata u našoj kohorti imalo je životno ugrožavajuće povrede (ISS > 25), što dodatno objašnjava nepovoljnije ishode..

U našoj kohorti, EN je u prvih 48 sati započeta kod 28% pacijenata, dok je kod gotovo polovine bolesnika (45,1%) njeno započinjanje odloženo za više od 72 sata, što odražava kompleksnost kliničkog stanja i potrebu za prioritarnim zbrinjavanjem životno ugrožavajućih povreda. Najčešći razlozi za odlaganje i kasnije prekide ishrane bile su hirurške intervencije i abdominalna opservacija zbog sumnje na povredu intraabdominalnih organa, pri čemu je kod 8,7% pacijenata bila neophodna resekcija creva usled traume. Kasnom započinjanju i prekidima ishrane doprinele su i respiratorne komplikacije, naročito kod pacijenata sa teškom grudnom traumom, kao i hemodinamska nestabilnost i šok, prisutni kod 18,9% bolesnika. Slični obrasci prepreka za adekvatnu ishranu opisani su i u prospektivnoj studiji Davari i saradnika, u kojoj su hirurške procedure, hemodinamska nestabilnost i respiratorne komplikacije identifikovani kao ključni faktori koji ograničavaju ostvarivanje ciljanog energetskog i proteinskog unosa kod traumatizovanih pacijenata u JIL (27).

Gastrointestinalna intolerancija, registrovana kod 16,1% pacijenata, pretežno je bila prisutna kod najteže obolelih, što je u skladu sa poznatim patofiziološkim mehanizmima usporenog gastričnog pražnjenja u teškoj traumi (38). Poremećaj motiliteta gastrointestinalnog trakta, posebno izražen kod pacijenata sa teškom TBI, predstavlja jedan od glavnih uzroka neadekvatnog nutritivnog unosa, ali i povećanog rizika od gastroezofagealnog refluksa, aspiracije i razvoja pneumonije (62,167). Randomizovana studija koja je ispitivala efikasnost transpilorničnog u odnosu na gastrični put EN kod pacijenata sa teškom TBI pokazala je značajno nižu incidenciju pneumonije u grupi sa transpilorničnim hranjenjem, uz bolju nutritivnu efikasnost i manju učestalost povišenog gastričnog rezidualnog volumena (62). Ovi nalazi naglašavaju klinički značaj pravovremenog prepoznavanja i kontinuirane procene tolerancije EN, naročito kod pacijenata sa izraženim rizikom od gastrične staze. Iako aktuelne ESPEN smernice ne preporučuju transpilornični pristup kao rutinski prvi izbor, on može predstavljati korisnu strategiju kod pacijenata sa ponavljanom intolerancijom na gastrično hranjenje (39,42).

U skladu sa dokazima o efikasnosti gastroprokinetika, poput eritromicina, u poboljšanju gastričnog pražnjenja kod pacijenata sa teškom TBI (154), svi pacijenti u našoj studiji su, prema lokalnom protokolu, dobijali gastroprokinetičku terapiju 2–5 dana od započinjanja EN (167). U našoj kohorti, EN je najčešće započinjana putem nazogastrične sonde (73,4%), dok je postpilorično plasiranje sonde retko primenjivano (1,4%), što ukazuje na potencijalni prostor za unapređenje individualizovanog pristupa nutritivnoj terapiji kod pacijenata sa visokim rizikom od gastrointestinalne intolerancije.

Kontinuirani režim EN primenjivan je kod 20,3% pacijenata, dok je bolusni (intermitentni) režim bio dominantan (79,7%). Savremeni sistematski pregledi i metaanalize ukazuju da ne postoji jasan konsenzus o superiornosti jednog režima nad drugim (168). Kontinuirana primena može biti povezana sa češćim prekidima ishrane zbog dijagnostičkih i terapijskih procedura, potencijalno nižim ukupnim energetske unosom, kao i ograničenjem mobilnosti pacijenata i nepovoljnim metaboličkim efektima, uključujući hiperglikemiju i insulinsku rezistenciju. Nasuprot tome, intermitentna ili bolusna primena EN može omogućiti brže dostizanje nutritivnih ciljeva i veći dnevni energetske unos, uz potencijalne metaboličke prednosti povezane sa očuvanjem cirkadijalnog ritma gastrointestinalnih hormona. Međutim, pojedine studije ukazuju i na povećan rizik od dijareje, intolerancije ishrane i aspiracije kod bolusnog režima, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom. Stoga se izbor režima primene EN mora prilagoditi kliničkom stanju pacijenta, stepenu gastrointestinalne intolerancije i ukupnim terapijskim ciljevima teško traumatizovanih pacijenata.

Većina pacijenata dobila je kombinovanu enteralnu i parenteralnu ishranu, pri čemu je enteralni put predstavljao dominantan izvor energetskog unosa (odnos EN:PN $\approx$ 2:1). Uz propisanu nutritivnu

terapiju prema protokolu, oko 70% pacijenata postiglo je najmanje 70% planiranih energetske ciljeve do desetog dana lečenja. Medijana energetskeg unosa od 15,23 kcal/kg/dan uporediva je sa nalazima najveće prospektivne studije sprovedene u evropskim jedinicama intenzivne nege (EuroPN), po kojoj je tokom prvih 15 dana nakon prijema zabeležen prosečan unos od 15,9 kcal/kg/dan (136). Sa druge strane, prosečan dnevni energetskeg unos od 1227,5 kcal/dan u našoj studiji bio je niži u poređenju sa približno 1500 kcal/dan prijavljenih u okviru inicijative NutritionDay ICU u zemljama nemačkog govornog područja (npr. Nemačka, Švajcarska i Austrija) (135). U okviru ove inicijative, koja je obuhvatila više od 1500 jedinica intenzivne nege i skoro 19 000 pacijenata u periodu od 2007. do 2021. godine, dominantan je bio oralni unos (39%); međutim, kada je reč o enteralnoj i parenteralnoj ishrani, uočen je sličan obrazac kao u našoj studiji, sa odnosom EN:PN od približno 2:1.

Za razliku od energetskeg unosa, proteinska adekvatnost u našoj kohorti bila je izraženija, pri čemu je gotovo 70% pacijenata dostiglo planirane proteinske ciljeve do desetog dana lečenja. Prosečan proteinskeg unos bio je viši u poređenju sa podacima iz EuroPN studije (0,98 u odnosu na 0,7 g/kg/dan), što je u skladu sa savremenim preporukama i povećanim metaboličkim zahtevima pacijenata sa teškom traumom (136). Ovakvi nalazi podudaraju se sa rezultatima više studija koje ukazuju da su gubici azota u ovoj populaciji posebno izraženi, te da povećanje proteinskeg unosa, čak do 2,2–2,5 g/kg/dan, naročito kroz primenu imunonutritivnih formula, može imati povoljne metaboličke i kliničke efekte (21,26). Ipak, rezultati novijih randomizovanih studija ukazuju da povećanje proteinskeg unosa iznad standardnih preporuka ne mora nužno dovesti do boljih kliničkih ishoda.

U PRECISE studiji, u kojoj je poređen visok enteralni unos proteina (2,0 g/kg/dan) sa standardnim unosom (1,3 g/kg/dan) kod mehanički ventilisanih kritično obolelih pacijenata, nije zabeleženo poboljšanje funkcionalnih ishoda niti kvaliteta života tokom 180 dana praćenja. Naprotiv, u grupi sa većim unosom proteina registrovana je veća učestalost gastrointestinalne intolerancije (169). U studiji NutritionDay prosečan dnevni proteinskeg unos iznosio je 60 g, u poređenju sa 78,4 g u našoj studiji (135).

Iako u našem istraživanju nije analiziran bilans azota niti su direktno ispitivani efekti imunonutricije na kliničke ishode, primenjivane nutritivne formule bile su obogaćene glutaminom, argininom i nukleotidima, što može delimično objasniti ostvarenu višu proteinsku adekvatnost. Veći proteinskeg unos postignut je primenom enteralnih formula sa visokim proteinskim sadržajem, uz suplementnu PN u situacijama kada energetskeg ciljevi nisu mogli biti ostvareni isključivo enteralnim putem. Udeo nenutritivnih kalorija, pre svega iz propofola, bio je oko 10% u prvim danima i brzo se smanjivao tokom ostalih dana lečenja (<0,4% sedmog do desetog dana), što odražava klinički tok pacijenata koji su u ranoj fazi zahtevali mehaničku ventilaciju i sedaciju.

Koncept međusobne povezanosti ishrane i infekcije postavljen je još sredinom prošlog veka kroz čuvenu monografiju Svetske zdravstvene organizacije (WHO), *Interaction of Nutrition and Infection*, koja je definisala dvosmerno delovanje nutritivnog statusa i infekcije (170). Kasnija istraživanja proširila su ovaj koncept, pokazujući da svaki oblik nutritivnog rizika ili neadekvatne ishrane, a ne samo malnutricija, može doprineti povećanoj osetljivosti na infekcije. Savremeni podaci ukazuju da adekvatna ishrana ima važnu ulogu u modulaciji imunskog odgovora, očuvanju integriteta crevne barijere, čime potencijalno utiče na rizik razvoja nozokomijalnih infekcija (171).

Nozokomijalne infekcije predstavljaju jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta među traumatizovanim pacijentima u JIL (150,165,172). Prema podacima WHO, stope obolevanja naročito su visoke u zemljama sa srednjim i nižim prihodima (172). U velikoj globalnoj point-prevalence studiji koja je obuhvatila više od 15.000 bolesnika lečenih u JIL, sumnja ili potvrđena infekcija zabeležena je kod 54% pacijenata, dok je kod približno petine bolesnika infekcija bila stečena tokom boravka u JIL (52). Slični nalazi opisani su i u populaciji traumatizovanih bolesnika.

U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 563 pacijenta sa traumom, najmanje jedna infekcija registrovana je kod 37% bolesnika tokom hospitalizacije, pri čemu su najčešće bile infekcije donjih respiratornih puteva, urinarnog trakta i hirurške rane (173). Razvoj infekcije bio je povezan sa potrebom za mehaničkom ventilacijom, većim brojem operativnih zahvata i transfuzija krvi. Ovi

rezultati potvrđuju da su traumatizovani pacijenti populacija sa visokim rizikom za infektivne komplikacije usled izraženog katabolizma, posttraumatske imunosupresije i produžene izloženosti invazivnim procedurama.

U skladu sa tim, u našoj kohorti intrahospitalne infekcije dijagnostikovane su kod oko 60% pacijenata tokom boravka u JIL, pri čemu su najčešće bile pneumonije udružene sa mehaničkom ventilacijom (42%), sepsa (40,6%) i septični šok (30,1%). Zabeležena je i visoka učestalost relapsa i reinfekcija, uz dominantno prisustvo multirezistentnih bakterijskih sojeva, što ukazuje na produženu izloženost antimikrobnoj terapiji i invazivnim procedurama. Najčešći uzroci mortaliteta u našoj kohorti bili su sepsa, pneumonija i sindrom perzistentne kritične bolesti (PICS), što dodatno potvrđuje klinički značaj infektivnih komplikacija u dugotrajnom toku lečenja kritično obolelih pacijenata. Iako se ovi rezultati delimično poklapaju sa podacima iz drugih trauma centara, treba biti oprezan pri poređenju – dok su infekcije često glavni uzrok mortaliteta, stopa smrtnosti u našoj kohorti razlikuje se od globalnih statistika (52,173). Takve razlike mogu biti posledica lokalnih organizacionih, kliničkih i ekonomskih karakteristika JIL, kao i varijacija u pristupu lečenju pacijenata sa perzistentnim infekcijama, uključujući strategije „end-of-life support“. Ove razlike utiču na trajanje hospitalizacije, kumulativnu izloženost antibioticima i selekciju rezistentnih mikroorganizama. Dodatno, primena programa prevencije infekcija, racionalna upotreba antibiotika, mogućnosti izolacije septičnih bolesnika, kao i kadrovski kapaciteti značajno oblikuju lokalni infektivni profil. U tom kontekstu, razvoj infekcija u JIL predstavlja izrazito multifaktorijalan proces, što verovatno objašnjava zašto prospektivne kohortne studije koje su ispitivale povezanost nutritivnog deficita i nastanka infekcija daju neujednačene i često oprečne rezultate.

Analiza faktora povezanih sa razvojem intrahospitalnih infekcija u našoj studiji pokazala je da su nutritivni parametri predstavljali snažne prediktore infektivnih komplikacija. Veća nutritivna adekvatnost bila je udružena sa značajno nižim rizikom nastanka bolničke infekcije, dok je, nakon prilagođavanja za ukupni energetske unos, viši unos proteina ostao nezavisno povezan sa smanjenjem rizika infekcije. Pokazano je da je sa svakim smanjenjem nutritivne adekvatnosti za jednu standardnu devijaciju verovatnoća razvoja nozokomijalne infekcije rasla za oko 32%. Takođe, niža nutritivna adekvatnost bila je povezana sa nepovoljnijim kliničkim ishodima, pri čemu je svaki pad adekvatnosti za 1% bio udružen sa više nego četvorostruko većim rizikom od razvoja nozokomijalne infekcije ili produžene hospitalizacije.

U prospektivnoj multicentričnoj observacionoj studiji iz 2011 godine koju su sproveli Heyland i saradnici kod 207 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, prosečna primena EN bila je relativno niska, pri čemu su pacijenti primali oko 49% energetske i 45% proteinske potrebe putem EN. Uprkos tome, veći energetske i proteinske unos bio je dosledno povezan sa manjim rizikom od razvoja infektivnih komplikacija tokom boravka u JIL. Posebno je uočeno da je veća adekvatnost EN bila povezana sa nižim rizikom od verovatnih infekcija koje su se razvile nakon 96 sati boravka u JIL (174). U našoj studiji rizik od infekcije nije bio povezan sa vremenom započinjanja ishrane ili inicijalnim energetske deficitom. Ipak, ovakve nalaze potrebno je potvrditi u studijama drugačijeg dizajna. Sa druge strane, brojni radovi ukazuju na potencijalnu korist rane EN u prevenciji infektivnih komplikacija kod kritično obolelih.

Metaanaliza 12 studija koju su sproveli Marik i saradnici pokazala je značajno smanjenje infektivnih komplikacija kada je EN započeta u proseku unutar 36 sati od prijema u JIL (175). Slične rezultate prikazala je i metaanaliza šest randomizovanih studija Doiga i saradnika, u kojoj je rana EN započeta u prvih 24 sata od prijema bila povezana sa značajnim smanjenjem incidencije pneumonije u poređenju sa kasnijim započinjanjem ishrane (176). Dodatno, ažurirana metaanaliza 17 randomizovanih studija, uključena u SCCM/ASPEN smernice iz 2016. godine, pokazala je da je rana EN povezana sa značajnim smanjenjem infektivnog morbiditeta u poređenju sa odloženim započinjanjem nutritivne terapije (67).

Zanimljivo je da u našoj studiji, klasični klinički pokazatelji težine bolesti i komorbiditeta, uključujući SOFA i APACHE II skor, starost, pol, Charlson indeks komorbiditeta i težinu povrede, nisu pokazali značajnu povezanost sa razvojem intrahospitalnih infekcija. Ovakav nalaz može

ukazivati da, unutar relativno homogene populacije teško obolelih bolesnika lečenih u JIL, varijabilnost rizika za infekciju manje zavisi od inicijalne težine kliničkog stanja, a više od faktora koji se potencijalno mogu modifikovati tokom lečenja, među kojima nutritivna terapija zauzima značajno mesto.

Posebno je značajno da je proteinski unos ostao nezavisno povezan sa nižim rizikom infekcije nakon korekcije za energetske unos, što dodatno podržava savremeni koncept da adekvatno obezbeđenje proteina ima centralnu ulogu u očuvanju imunološke funkcije, sintezi proteina akutne faze i reparaciji tkiva u uslovima izraženog katabolizma. Dobijeni rezultati ukazuju na stabilnost i pouzdanost primenjenog statističkog modela, dodatno potvrđujući nutritivne faktore kao nezavisne prediktore intrahospitalnih infekcija. Standardizacija varijabli putem z-skora omogućila je direktno poređenje veličina efekata i pokazala snažniju povezanost nutritivnih u odnosu na ostale kliničke parametre. Iako u našoj studiji nisu specifično analizirane imunonutritivne formule, rezultati sugerišu da proteini verovatno predstavljaju ključnu komponentu nutritivne terapije povezanu sa očuvanjem imunološke kompetencije u uslovima posttraumatskog katabolizma i prevenciji infekcije.

Brojne randomizovane studije u populaciji bolesnika sa teškom traumom i opekotinama ukazuju na značaj primene pojedinih aminokiselina, naročito glutamina i arginina, u okviru enteralne imunonutricije (177–180). Na primer, Houdijk i saradnici su u randomizovanoj studiji kod pacijenata sa multiplim traumama pokazali da je EN obogaćena glutaminom povezana sa značajno nižom učestalošću pneumonije, bakterijemije i sepse u poređenju sa standardnom enteralnom formulom (178). Slični rezultati opisani su i kod pacijenata sa teškim opekotinama, gde je primena glutamina bila povezana sa ređom pojavom bakterijemije i nižim mortalitetom (179). Dodatno, eksperimentalni i klinički podaci ukazuju da glutamin može doprineti očuvanju ćelijskog imunskog odgovora, između ostalog povećanjem ekspresije HLA-DR na monocitima kod traumatizovanih pacijenata (180). Ipak, pojedine studije nisu potvrdile jasan imunomodulatorni efekat glutamina, što ukazuje na složenost njegove uloge u kritičnoj bolesti i potrebu za daljim istraživanjima (181).

Razvoj pneumonije kod bolesnika sa teškom traumom predstavlja multifaktorijalni proces na koji utiču težina povrede, respiratorna disfunkcija, primena masivne transfuzije, trajanje mehaničke ventilacije i brojni drugi faktori. Japanska studija sprovedena kod pacijenata sa traumatskom povredom cervikalne kičmene moždine pokazala je da je loš nutritivni status nezavisan faktor rizika za razvoj pneumonije, uz stepen paralize i smanjeni vitalni kapacitet (182). Ovi nalazi ukazuju da neadekvatna ishrana može imati značajnu ulogu u nastanku respiratornih komplikacija kod teško traumatizovanih pacijenata. Istovremeno, pneumonija je jedan od ključnih uzroka produženog trajanja mehaničke ventilacije u JIL. S druge strane, adekvatna nutritivna terapija može povoljno uticati na oba aspekta ovog procesa – smanjenje rizika od infekcija kroz imunomodulatorne efekte, ali i očuvanje respiratorne muskulature i sprečavanje izražene mišićne atrofije, čime se potencijalno skraćuje trajanje mehaničke ventilacije (183).

U analizi faktora povezanih sa trajanjem mehaničke ventilacije u našoj kohorti identifikovano je nekoliko kliničkih i nutritivnih parametara koji su nezavisno uticali na vreme do ekstubacije. Kao što se i očekivalo, klinički faktori koji odražavaju težinu povrede i neurološki status – niži GKS i veći ISS skor, kao i starije životno doba, bili su udruženi sa produženim trajanjem mehaničke ventilacije. Veća dnevna varijabilnost energetske unosa bila je povezana sa dužim trajanjem mehaničke ventilacije, što sugeriše da nestabilna ili neujednačena isporuka ishrane može nepovoljno uticati na tok oporavka. U prilog ovom rezultatu, nekoliko studija koje su ispitivale organizovani pristup nutritivnoj terapiji pokazale su da unapređenje nutritivnih protokola može doprineti skraćanju trajanja mehaničke ventilacije i boljem ishodu pacijenata (184,185). Suprotno početnim očekivanjima, u našoj studiji, ukupna nutritivna adekvatnost, proteinski unos i rana EN nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa trajanjem mehaničke ventilacije. Ovakav nalaz može odražavati dominantan uticaj težine povrede i neurološkog statusa na potrebu za ventilatornom potporom u populaciji teško traumatizovanih pacijenata.

Jedna od značajnijih randomizovanih studija koja je ispitivala uticaj nutritivne terapije na trajanje mehaničke ventilacije je EDEN studija, u kojoj je postavljena hipoteza da bi restriktivniji,

tzv. trofički pristup enteralnoj ishrani u inicijalnoj fazi kritične bolesti mogao imati prednosti u odnosu na ranu primenu pune EN, pre svega kroz smanjenje rizika od aspiracije i prekomerne produkcije CO₂, što može otežati proces odvajanja od mehaničke ventilacije (121,186). Rice i saradnici su ovu studiju sprovedi pre savremenih preporuka koje zagovaraju postepeno dostizanje energetske ciljeve i izbegavanje overfeeding-a u ranoj fazi kritične bolesti. Iako su između grupa postojale značajne razlike u energetskom i proteinskom unosu tokom prvih dana lečenja, nije uočena statistički značajna razlika u broju dana bez mehaničke ventilacije. Međutim, u grupi sa trofičkom ishranom zabeležen je manji broj epizoda gastrointestinalne intolerancije, što ukazuje na potencijalne prednosti manje agresivnog nutritivnog pristupa u ranoj fazi bolesti (186).

U analizi faktora povezanih sa dužinom bolničkog lečenja u našoj kohorti, nijedan od ispitivanih nutritivnih parametara nije pokazao statistički značajnu povezanost sa vremenom do otpusta. Energetska adekvatnost, put ishrane, kao i način administracije nutritivne terapije nisu bili nezavisni prediktori dužine hospitalizacije, dok su viši APACHE II skor, veća težina povrede izražena ISS skorom, a naročito pojava infekcije ili reinfekcije bili su snažno povezani sa produženom hospitalizacijom. Međutim, rezultati prethodnih studija ukazuju da nutritivna terapija može imati značajan indirektan uticaj na dužinu lečenja. Posebno je pokazano da rana primena EN, unutar prvih 24–48 sati od prijema u JIL, može biti povezana sa smanjenjem učestalosti seapse, kraćim boravkom u JIL i nižim mortalitetom (127,187–189).

U našoj studiji, odnos između nutritivne terapije i mortaliteta analiziran je kroz dinamičke obrasce energetskog unosa, pri čemu su u obzir uzeti ne samo apsolutni nivoi energetskog deficita, već i njegova vremenska evolucija. Dobijeni rezultati ukazuju na izraženu interindividualnu varijabilnost u obrascima energetskog unosa tokom prvih dana lečenja, uz delimično preklapanje obrazaca između preživelih i pacijenata sa smrtnim ishodom, što dodatno potvrđuje kompleksnost ovog odnosa.

Naši nalazi ukazuju da ekstremi u energetskom unosu, kao i izražena dnevna varijabilnost uz nedovoljnu kumulativnu adekvatnost, mogu biti povezani sa povećanim rizikom smrtnog ishoda. U skladu s tim, kumulativni energetski deficit tokom prvih deset dana lečenja bio je povezan sa povećanim rizikom mortaliteta, dok inicijalni energetski deficit pri prijemu nije pokazao značajnu povezanost sa ishodom.

Iako se korišćeni statistički pristup u našoj studiji zasniva na analizi vremenski promenljivih efekata i ne može se direktno porediti sa većinom ranijih studija, određene sličnosti mogu se uočiti sa rezultatima studije EuroPN study, koja je takođe primenila napredne statističke modele sa vremenski promenljivim efektima unosa energije i proteina (136). U toj studiji, umereni dnevni unos energije (10–20 kcal/kg) bio je povezan sa značajno nižim rizikom smrtnog ishoda i većom verovatnoćom uspešnog odvikavanja od mehaničke ventilacije, posebno nakon prvih pet dana lečenja, dok viši unos nije pokazao benefit u kliničkom ishodu. Poređenje možemo napraviti i sa studijom Zusman i saradnika, u kojoj je energetski unos pokazao U-oblikovanu povezanost sa rizikom smrtnog ishoda, baš kao i u našoj studiji. Izražen energetski deficit i prekomerni energetski unos na krajevima krive bili su povezani sa većim mortalitetom, dok je najniži rizik uočen kod vrednosti bliskih procenjenim energetskim potrebama. Autori su, koristeći IC za određivanje energetskog utroška, definisali optimalni opseg energetskog unosa u rasponu od približno 70–100% ciljanih vrednosti EE (46). Ako se naši rezultati posmatraju u kontekstu ranijih metaanaliza, važno je istaći da je prosečan energetski unos u našoj kohorti tokom prvih deset dana (oko 15 kcal/kg/dan) odgovarao blago hipokaloričnom režimu (8–16 kcal/kg/dan; približno 30–60% ciljanih potreba). Kada je reč o uticaju na mortalitet, neke metanalize nisu pokazale jasan efekat na mortalitet (190,191), dok su druge u skladu sa našim nalazima pokazale vezu između većeg kalorijskog unosa i manjeg mortaliteta (192,193).

U našoj studiji prosečan ostvareni proteinski unos iznosio je $79,0 \pm 23,8$ g/dan, uz ciljani unos od $105,1 \pm 20,4$ g/dan, odnosno približno 76,8% proteinske adekvatnosti. Veza između proteinskog unosa i mortaliteta je bila slabija i nije pokazala jasan nelinearni obrazac, već samo diskretnu tendenciju ka većem riziku u uslovima većeg proteinskog deficita.

Naši nalazi se delimično razlikuju od rezultata studije Allingstrup i saradnika, u kojoj je veći unos proteina bio povezan sa nižim rizikom smrtnog ishoda, nezavisno od energetskeg unosa. U ovoj prospektivnoj opservacionoj studiji, pacijenti su podeljeni u tri grupe prema nivou proteinskog unosa, pri čemu je prosečan dnevni unos iznosio približno 54 g u grupi sa niskim unosom, 84 g u grupi sa srednjim unosom i 115 g u grupi sa visokim unosom proteina. Analiza preživljavanja Kaplan–Meier metodom pokazala je značajno duže preživljavanje u grupama sa većim unosom proteina (log-rank $p = 0,021$), uz jasan trend smanjenja mortaliteta sa porastom unosa proteina (194). Važno je istaći da su energetske potrebe u ovoj studiji određivane IC i da je praćen azotni balans, što predstavlja metodološku prednost u proceni proteinskog unosa. Takođe, APACHE II i SOFA skor nisu se značajno razlikovali između grupa, što dodatno podržava validnost uočenih razlika u ishodu. Uprkos tome, treba imati u vidu da je reč o opservacionoj studiji sa relativno malim brojem ispitanika, kao i da analiza nije uključivala vremenski promenljive obrasce unosa, što može ograničiti direktno poređenje sa našim rezultatima.

Hartl i saradnici su primenom naprednih statističkih modela sa vremenski promenljivim efektima pokazali da standardni unos proteina (0,8–1,2 g/kg/dan), naročito u kasnijoj fazi bolesti, može biti povezan sa boljim ishodima u odnosu na nizak unos, dok viši unos nije donosio dodatnu korist. Posebno je značajno da rani visok unos proteina nije bio povezan sa poboljšanjem ishoda (195).

Slični nalazi potvrđeni su i u randomizovanoj studiji PRECISE trial, koja je primarno bila dizajnirana da ispita uticaj različitog unosa proteina na dugoročne funkcionalne ishode i kvalitet života kod kritično obolelih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. U ovoj studiji poređen je visok enteralni unos proteina (2,0 g/kg/dan) sa standardnim unosom (1,3 g/kg/dan) tokom boravka u JIL. Primarni ishod bio je kvalitet života, dok je mortalitet analiziran kao bezbednosni ishod. Rezultati su pokazali da viši unos proteina nije doveo do poboljšanja kvaliteta života niti funkcionalnog oporavka, niti do smanjenja mortaliteta u odnosu na standardni unos, uz dodatno zapaženu veću učestalost gastrointestinalne intolerancije u grupi sa visokim unosom proteina (169).

Konačno, rezultati EuroPN study takođe ukazuju da umereni proteinski unos može biti povezan sa povoljnijim kliničkim ishodima, dok viši unos ne donosi dodatni benefit, što je u skladu sa našim nalazom odsustva jasne povezanosti između višeg proteinskog unosa i smanjenja mortaliteta (136).

Naša klinička zapažanja ukazuju da je primena suplementne PN imala značajnu ulogu u postizanju nutritivne adekvatnosti kod teško traumatizovanih bolesnika, naročito u uslovima čestih prekida EN. U našoj kohorti, više od 90% pacijenata primalo je kombinaciju EN i PN, što je omogućilo približavanje energetske i proteinske ciljeve. Nasuprot tome, u drugim studijama koje su se pretežno oslanjale na EN, znatno manji procenat traumatizovanih bolesnika dostizao je preporučene nutritivne ciljeve. U prospektivnoj opservacionoj studiji kod pacijenata sa traumom, manje od trećine bolesnika postiglo je adekvatan nutritivni unos, pri čemu je gotovo 90% primalo isključivo EN, dok je primena PN i kombinovane ishrane bila znatno ređa (185).

Kod teško traumatizovanih bolesnika, česti prekidi EN usled hirurških intervencija, procedura vezanih za disajne puteve i gastrointestinalne intolerancije predstavljaju značajnu prepreku adekvatnoj ishrani, što je potvrđeno kako u našoj, tako i u drugim studijama (185,187). U tom kontekstu, naši rezultati, zajedno sa dostupnim dokazima iz literature, ukazuju da suplementna PN predstavlja važnu strategiju za obezbeđivanje kontinuiteta i adekvatnosti nutritivne terapije, posebno kada enteralni unos nije dovoljan za postizanje energetske i proteinske ciljeve.

Odnos energetskeg deficita i ishoda kod bolesnika sa teškom traumom sličan je onome zabeleženom u studijama kod kritično obolelih pacijenata druge patologije. Međutim, efekti adekvatnog unosa proteina na učestalost infekcija u ovoj populaciji pokazuju određene razlike. Potencijalna zaštitna uloga proteina u prevenciji infekcija ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima u subpopulaciji traumatizovanih pacijenata.

Iako je značaj naše studije u pružanju uvida u ishranu teško traumatizovanih bolesnika, njene rezultate treba tumačiti u svetlu određenih ograničenja. Ona uključuju relativno mali broj ispitanika, jednocentrični i opservacioni dizajn, kao i neujednačenu primenu IC što može uticati na preciznost procene energetske potrebe. Dodatno, uključivanje bolesnika sa boravkom u JIL dužim od deset dana ograničava mogućnost generalizacije rezultata, uvodi selekcionu bias i potencijalno zanemaruje rane ishode.

Sa druge strane, snagu studije predstavlja primena naprednih statističkih modela koji omogućavaju analizu vremenski promenljivih obrazaca ishrane i njihovog odnosa sa ishodima, uključujući individualizovano modelovanje energetske deficita i analizu konkurentnih rizika. Ovakav pristup omogućava preciznije sagledavanje dinamike nutritivne terapije i njenog uticaja na mortalitet, uprkos ograničenjima vezanim za pretpostavke modela i mogući rezidualni konfaunding.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata ove studije mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Visok nutritivni rizik, definisan NUTRIC skorom ≥ 5 , identifikovan je kod 24,1% bolesnika sa teškom traumom lečenih u JIL.
2. Sva tri ispitivana nutritivna skora – NUTRIC, NUTRICs i mNUTRIC – pokazala su statistički značajnu povezanost sa mortalitetom kod teško traumatizovanih bolesnika u JIL, pri čemu je porast vrednosti skora bio povezan sa približno dvostruko većim rizikom smrtnog ishoda.
3. Nije utvrđena statistički značajna razlika u prediktivnoj sposobnosti između analiziranih skorova, što ukazuje na njihovu međusobnu ekvivalentnost u predikciji 90-dnevnog mortaliteta.
4. Bolesnici sa NUTRIC ≥ 5 imali su više komplikacija (sepsa, nozokomijalne infekcije, MODS), lošiju nutritivnu adekvatnost i veću potrebu za intenzivnom potporom (mehanička ventilacija, vazopresorna potpora), uz duže lečenje i značajno nepovoljnije ishode, uključujući češći PICS i viši mortalitet.
5. Rana enteralna ishrana primenjena u prvih 48 sati ostvarena je kod 28,0% bolesnika sa teškom traumom. Već u prvih 72 sata ishrana je započeta kod 54,9% bolesnika. Energetski i proteinski unos se povećavao progresivno tokom prvih deset nutritivnih dana.
6. U toku prvih deset dana lečenja u JIL-u, prosečan energetski unos pacijenata iznosio je 1227,5 kcal/dan, odnosno 68,3% od prosečno preporučenog unosa od 1835,8 kcal/dan.
7. Prosečan ciljani proteinski unos za deset dana iznosio je 105,1 g/dan, dok je ostvareni unos bio 79,0 g/dan, što predstavlja 76,8% od predviđenog unosa proteina za isti period.
8. Većina bolesnika (92,3%) dobila je kombinovanu enteralnu i parenteralnu ishranu, dok je samo 7,7% bilo na isključivo enteralnoj ishrani. Prosečno učešće energetskog unosa iznosilo je 63,7% putem enteralne i 33,1% putem parenteralne ishrane, što odgovara odnosu EN:PN od približno 2:1.
9. Najčešći uzoroci prekida ishrane bili su operacije, odvajanje od mehaničke ventilacije i ekstubacija, delirijum, gastrointestinalna intolerancija i dijagnostičke procedure.
10. Kumulativni energetski deficit u ishrani tokom prvih deset dana povezan je sa većim mortalitetom. Progresivno povećanje energetskog deficita tokom vremena dodatno je povezano sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda. Kumulativni proteinski deficit nije bio povezan sa većim mortalitetom.
11. Veće dnevne energetske varijacije, kao i izraženiji početni energetski deficit, povezani su sa dužim trajanjem mehaničke ventilacije. Energetski i proteinski unos, rana EN i prisustvo komorbiditeta nisu pokazali značajan uticaj na trajanje mehaničke ventilacije. Nasuprot tome, pacienti sa nižim GKS, starije životne dobi i višim ISS bili su veći broj dana na mehaničkoj ventilaciji.
12. Veća nutritivna adekvatnost i viši proteinski unos bili su nezavisno povezani sa smanjenim rizikom od intrahospitalnih infekcija, dok sam energetski unos, rana enteralna ishrana i trajanje parenteralne suplementacije nisu imali značajan uticaj.
13. Produžen boravak u bolnici bio je povezan sa težinom povrede (viši ISS skor), višim APACHE II skorom i pojavom infekcije, dok nutritivni parametri nisu imali uticaja.
14. Visok NUTRIC skor (≥ 5) bio je povezan sa nastankom PICS sindroma, dok sama energetska i proteinska adekvatnost nisu bili značajni faktori.
15. Rezultati ovog istraživanja u potpunosti su u skladu sa ESPEN smernicama iz 2023. godine, koje naglašavaju postepeno dostizanje preporučenih nutritivnih ciljeva uz izbegavanje prekomernog i produženog nutritivnog deficita. Oni potvrđuju značaj individualizovanog pristupa i primene indirektno kalorimetrije u cilju optimizacije nutritivne podrške i bržeg oporavka bolesnika sa teškom traumom.

7. LITERATURA

1. Witkamp RF, van Norren K. Let thy food be thy medicine....when possible. *Eur J Pharmacol*. 2018 Oct 5;836:102–14. doi:10.1016/j.ejphar.2018.06.026 PubMed PMID: 29936236.
2. Vassilyadi F, Panteliadou AK, Panteliadis C. Hallmarks in the history of enteral and parenteral nutrition: from antiquity to the 20th century. *Nutr Clin Pract*. 2013 Apr;28(2):209–17. doi:10.1177/0884533612468602 PubMed PMID: 23239792.
3. Dulloo AG. Physiology of weight regain: Lessons from the classic Minnesota Starvation Experiment on human body composition regulation. *Obes Rev*. 2021 Mar;22 Suppl 2:e13189. doi:10.1111/obr.13189 PubMed PMID: 33543573.
4. Patel JJ, Martindale RG, McClave SA. Contemporary Rationale for Delivering Enteral Nutrition in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2025 Jul 1;53(7):e1481–90. doi:10.1097/CCM.0000000000006711 PubMed PMID: 40396870.
5. Puthuchear Z, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591–600. doi:10.1001/jama.2013.278481 PubMed PMID: 24108501.
6. Baker, S.P., O'Neill, R. Karpf. The injury fact book. second. Lexington, MA, Lexington Books; 1992.
7. Gennarelli TA, Wodzin E. AIS 2005: a contemporary injury scale. *Injury*. 2006 Dec;37(12):1083–91. doi:10.1016/j.injury.2006.07.009 PubMed PMID: 17092503.
8. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new “Berlin definition.” *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Nov;77(5):780–6. doi:10.1097/TA.0000000000000453 PubMed PMID: 25494433.
9. Injuries and violence [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence>
10. IZJZS - Batut :: [Internet]. [cited 2025 Nov 8]. Available from: <https://www.batut.org.rs/index.php?content=77>
11. OECD [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 8]. Health at a Glance: Europe 2022. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2022_507433b0-en.html
12. Farrow L, Diffley T, Gordon MWG, Khan A, Capek E, Anand A, et al. Epidemiology of major trauma in older adults within Scotland: A national perspective from the Scottish Trauma Audit Group (STAG). *Injury*. 2023 Dec;54(12):111065. doi:10.1016/j.injury.2023.111065 PubMed PMID: 37827875.
13. DiMaggio C, Ayoung-Chee P, Shinseki M, Wilson C, Marshall G, Lee DC, et al. Traumatic Injury in the United States: In-Patient Epidemiology 2000–2011. *Injury*. 2016 Jul;47(7):1393–403. doi:10.1016/j.injury.2016.04.002 PubMed PMID: 27157986; PubMed Central PMCID: PMC5269564.
14. Plurad DS, Geesman G, Sheets NW, Chawla-Kondal B, Ayutyanont N, Mahmoud A. A Contemporary Analysis of the Effect of Trauma Center Verification Level on Mortality in

Severe Injury. *Am Surg*. 2023 Feb;89(2):286–92. doi:10.1177/00031348211023437 PubMed PMID: 34060924.

15. Miclau T, Balogh ZJ, Miclau KR, Bernstein B, Kojima KE, Kurozumi T, et al. Trauma systems: a global comparison. *OTA Int*. 2025 May;8(3 Suppl):e376. doi:10.1097/OI9.0000000000000376 PubMed PMID: 40321463; PubMed Central PMCID: PMC12045295.
16. Craig HA, Lowe DJ, Khan A, Paton M, Gordon MW. Exploring the impact of traumatic injury on mortality: An analysis of the certified cause of death within one year of serious injury in the Scottish population. *Injury*. 2024 Jun;55(6):111470. doi:10.1016/j.injury.2024.111470 PubMed PMID: 38461710.
17. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med*. 2004 Nov 1;32(11):2234–40. doi:10.1097/01.ccm.0000145586.23276.0f PubMed PMID: 15640635.
18. Marquetand J, Gehrke S, Bode L, Fuchs S, Hildenbrand F, Ernst J, et al. Delirium in trauma patients: a 1-year prospective cohort study of 2026 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022 Apr;48(2):1017–24. doi:10.1007/s00068-021-01603-5 PubMed PMID: 33538844; PubMed Central PMCID: PMC9001539.
19. Dijkink S, Meier K, Krijnen P, Yeh DD, Velmahos GC, Schipper IB. Malnutrition and its effects in severely injured trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Oct;46(5):993–1004. doi:10.1007/s00068-020-01304-5 PubMed PMID: 31974669; PubMed Central PMCID: PMC7593306.
20. Rattanachaiwong S, Singer P. Indirect calorimetry as point of care testing. *Clin Nutr*. 2019 Dec;38(6):2531–44. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.035 PubMed PMID: 30670292.
21. Stolarski AE, Young L, Weinberg J, Kim J, Luszczek E, Remick DG, et al. Early metabolic support for critically ill trauma patients: A prospective randomized controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 Feb 1;92(2):255–65. doi:10.1097/TA.0000000000003453 PubMed PMID: 34739002; PubMed Central PMCID: PMC8792201.
22. Flower L, Page A, Puthuchery Z. Should nutrition therapy be modified to account for mitochondrial dysfunction in critical illness? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Nov;45(S2):60–5. doi:10.1002/jpen.2190 PubMed PMID: 34115880.
23. Vanhorebeek I, Casaer M, Gunst J. Nutrition and autophagy deficiency in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Aug 1;29(4):306–14. doi:10.1097/MCC.0000000000001056 PubMed PMID: 37306474; PubMed Central PMCID: PMC10328539.
24. McClave SA, Wischmeyer PE, Miller KR, van Zanten ARH. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy. *Curr Nutr Rep*. 2019 Dec;8(4):363–73. doi:10.1007/s13668-019-00296-y PubMed PMID: 31713718.
25. Wang Y, McLean AS. The Role of Mitochondria in the Immune Response in Critical Illness. *Crit Care*. 2022 Mar 22;26(1):80. doi:10.1186/s13054-022-03908-2 PubMed PMID: 35337333; PubMed Central PMCID: PMC8957137.

26. Gregori P, Franceschetti E, Basciani S, Impieri L, Zampogna B, Matano A, et al. Immunonutrition in Orthopedic and Traumatic Patients. *Nutrients*. 2023 Jan 19;15(3):537. doi:10.3390/nu15030537 PubMed PMID: 36771245; PubMed Central PMCID: PMC9919811.
27. Davari M, Moludi J, Asghari Jafarabadi M, Ahmadi-Nejad M, Sanaie S, Aref-Hosseini SR. Impact of clinical factors on calorie and protein intakes during Icu stay in adults trauma patients: results from a prospective observational study. *Int J Burns Trauma*. 2019 Jun 15;9(3):59–65. PubMed PMID: 31333896; PubMed Central PMCID: PMC6627791.
28. Blass SC, Goost H, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Kabir K, Burger C, et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: A PRCT. *Clinical Nutrition*. 2012 Aug 1;31(4):469–75. doi:10.1016/j.clnu.2012.01.002 PubMed PMID: 22284340.
29. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients*. 2021 Jul 22;13(8):2498. doi:10.3390/nu13082498 PubMed PMID: 34444657; PubMed Central PMCID: PMC8399682.
30. Wong S, Kenssious N, Hillier C, Pollmer S, Jackson P, Lewis S, et al. Detecting malnutrition risk and obesity after spinal cord injury: a quality improvement project and systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Nov;72(11):1555–60. doi:10.1038/s41430-018-0194-y PubMed PMID: 29849183.
31. Barazzoni R, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Higashiguchi T, Shi HP, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clin Nutr*. 2022 Jun;41(6):1425–33. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.001 PubMed PMID: 35450768.
32. Kokura Y, Nishioka S, Maeda K, Wakabayashi H. Ultrasound utilized by registered dietitians for body composition measurement, nutritional assessment, and nutritional management. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Oct;57:173–80. doi:10.1016/j.clnesp.2023.06.026 PubMed PMID: 37739653.
33. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb 1;38(1):1–9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002 PubMed PMID: 30181091.
34. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):49–64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004 PubMed PMID: 27642056.
35. Dhandapani S, Manju D, Sharma B, Mahapatra A. Clinical malnutrition in severe traumatic brain injury: Factors associated and outcome at 6 months. *The Indian Journal of Neurotrauma*. 2007 Jun 1;4(1):35–9. doi:10.1016/S0973-0508(07)80009-8
36. Wang Y, Li Y, Wang H, Li H, Li Y, Zhang L, et al. Development and validation of a nomogram for predicting enteral feeding intolerance in critically ill patients (NOFI): Mixed retrospective and prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2023 Dec;42(12):2293–301. doi:10.1016/j.clnu.2023.10.003 PubMed PMID: 37852023.

37. Sobotka L, Allison SP, Forbes A, Meier RF, Schneider SM, Soeters PB, et al., editors. Basics in clinical nutrition. fifth edition. Prague: Galén; 2019. 676 p.
38. Virani FR, Peery T, Rivas O, Tomasek J, Huerta R, Wade CE, et al. Incidence and Effects of Feeding Intolerance in Trauma Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019 Aug;43(6):742–9. doi:10.1002/jpen.1469 PubMed PMID: 30508254.
39. Jenkins B, Calder PC, Marino LV. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in critically ill adults. *Clin Nutr ESPEN.* 2022 Jun;49:92–102. doi:10.1016/j.clnesp.2022.04.014 PubMed PMID: 35623881.
40. Tamion F, Hamelin K, Duflo A, Girault C, Richard JC, Bonmarchand G. Gastric emptying in mechanically ventilated critically ill patients: effect of neuromuscular blocking agent. *Intensive Care Med.* 2003 Oct;29(10):1717–22. doi:10.1007/s00134-003-1898-5 PubMed PMID: 12897996.
41. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):380–98. doi:10.1007/s00134-016-4665-0 PubMed PMID: 28168570; PubMed Central PMCID: PMC5323492.
42. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2023 Sep 1;42(9):1671–89. doi:10.1016/j.clnu.2023.07.011 PubMed PMID: 37517372.
43. Shiferaw SM, Mengistie EA, Aknaw GM, Amare AT, Azanaw KA. Incidence and Predictors of Aspiration Pneumonia Among Traumatic Brain Injury in Northwest Ethiopia. *Open Access Emerg Med.* 2022 Mar 5;14:85–98. doi:10.2147/OAEM.S335927 PubMed PMID: 35280842; PubMed Central PMCID: PMC8906894.
44. McIntyre M, Chimunda T, Koppa M, Dalton N, Reinders H, Doeltgen S. Risk Factors for Postextubation Dysphagia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope.* 2022 Feb;132(2):364–74. doi:10.1002/lary.29311 PubMed PMID: 33320371.
45. Slingerland-Boot R, van der Heijden I, Schouten N, Driessen L, Meijer S, Mensink M, et al. Prospective observational cohort study of reached protein and energy targets in general wards during the post-intensive care period: The PROSPECT-I study. *Clin Nutr.* 2022 Oct;41(10):2124–34. doi:10.1016/j.clnu.2022.07.031 PubMed PMID: 36067584.
46. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016 Nov 10;20(1):367. doi:10.1186/s13054-016-1538-4 PubMed PMID: 27832823; PubMed Central PMCID: PMC5105237.
47. MacFie J. Bacterial Translocation, Gut Barrier Function and Nutritional Support. *Surgery (Oxford).* 2002 Jul 1;The Acute Abdomen20(7):i–ii. doi:10.1383/surg.20.7.0.14398
48. Wernerman J, Hammarqvist F. Bacterial translocation: effects of artificial feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002 Mar;5(2):163–6. doi:10.1097/00075197-200203000-00008 PubMed PMID: 11844983.
49. Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Critical Care*. 2016 Apr 29;20(1):117. doi:10.1186/s13054-016-1298-1
50. Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. *Surg Clin North Am*. 2011 Aug;91(4):755–70, vii. doi:10.1016/j.suc.2011.04.007 PubMed PMID: 21787966; PubMed Central PMCID: PMC3144400.
 51. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *Monogr Ser World Health Organ*. 1968;57:3–329. PubMed PMID: 4976616.
 52. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478–87. doi:10.1001/jama.2020.2717 PubMed PMID: 32207816; PubMed Central PMCID: PMC7093816.
 53. Chadda KR, Puthucherry Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *British Journal of Anaesthesia*. 2024 Mar 1;132(3):507–18. doi:10.1016/j.bja.2023.11.052 PubMed PMID: 38177003.
 54. Langer G, Wan CS, Fink A, Schwingshackl L, Schoberer D. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Feb 12;2(2):CD003216. doi:10.1002/14651858.CD003216.pub3 PubMed PMID: 38345088; PubMed Central PMCID: PMC10860148.
 55. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022 Jun;41(6):1357–424. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.015
 56. Formenti P, Menozzi A, Sabbatini G, Gotti M, Galimberti A, Bruno G, et al. Combined Effects of Early Mobilization and Nutrition on ICU-Acquired Weakness. *Nutrients*. 2025 Jan;17(6):1073. doi:10.3390/nu17061073
 57. Moisey LL, Merriweather JL, Drover JW. The role of nutrition rehabilitation in the recovery of survivors of critical illness: underrecognized and underappreciated. *Crit Care*. 2022 Sep 8;26(1):270. doi:10.1186/s13054-022-04143-5
 58. Taylor C. Intensive care unit-acquired weakness. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2024 Jan 1;25(1):1–4. doi:10.1016/j.mpaic.2023.10.002
 59. Formenti P, Menozzi A, Sabbatini G, Gotti M, Galimberti A, Bruno G, et al. Combined Effects of Early Mobilization and Nutrition on ICU-Acquired Weakness. *Nutrients*. 2025 Jan;17(6):1073. doi:10.3390/nu17061073
 60. Mahadeva S, Malik A, Hilmi I, Qua CS, Wong CH, Goh KL. Transnasal endoscopic placement of nasoenteric feeding tubes: outcomes and limitations in non-critically ill patients. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(2):176–81. doi:10.1177/0884533608314535 PubMed PMID: 18390786.
 61. Sinuff T, Eva KW, Meade M, Dodek P, Heyland D, Cook D. Clinical practice guidelines in the intensive care unit: a survey of Canadian clinicians' attitudes. *Can J Anaesth*. 2007 Sep;54(9):728–36. doi:10.1007/BF03026869 PubMed PMID: 17766740.
 62. Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, Caturla-Such J, Garcia-Martinez M, Menendez-Mainer A, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury:

a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2010 Sep;36(9):1532–9. doi:10.1007/s00134-010-1908-3 PubMed PMID: 20495781.

63. Fuentes Padilla P, Martínez G, Vernooij RW, Urrútia G, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X. Early enteral nutrition (within 48 hours) versus delayed enteral nutrition (after 48 hours) with or without supplemental parenteral nutrition in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD012340. doi:10.1002/14651858.CD012340.pub2 PubMed PMID: 31684690; PubMed Central PMCID: PMC6820694.
64. Hadi V, Amiri Khosroshahi R, Imani H, Jahangirfard B, Majari K, Kiany F, et al. Impact of early versus delayed enteral nutrition on ICU outcomes: a comparative study on mortality, ventilator dependence, and length of stay. *European Journal of Medical Research.* 2025 Apr 22;30(1):315. doi:10.1186/s40001-025-02579-3
65. Haines KL, Ohnuma T, Grisel B, Krishnamoorthy V, Raghunathan K, Sulo S, et al. Early enteral nutrition is associated with improved outcomes in critically ill mechanically ventilated medical and surgical patients. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2023 Oct 1;57:311–7. doi:10.1016/j.clnesp.2023.07.001
66. Wischmeyer PE, Molinger J, Haines K. Point-Counterpoint: Indirect Calorimetry Is Essential for Optimal Nutrition Therapy in the Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract.* 2021 Apr;36(2):275–81. doi:10.1002/ncp.10643 PubMed PMID: 33734477; PubMed Central PMCID: PMC8276639.
67. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Feb;40(2):159–211. doi:10.1177/0148607115621863 PubMed PMID: 26773077.
68. Song M, Zhao P, Hu W. Application Effect of Intra-Abdominal Pressure Monitoring System in Early Enteral Nutrition Nursing of ICU Patients. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022 Jan 29;2022:3545278. doi:10.1155/2022/3545278 PubMed PMID: 35169392; PubMed Central PMCID: PMC8817885.
69. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181–247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y PubMed PMID: 34599691; PubMed Central PMCID: PMC8486643.
70. Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU: Lessons learned over the past few years. *Nutrition.* 2019 Mar;59:188–94. doi:10.1016/j.nut.2018.08.012 PubMed PMID: 30529820.
71. Reintam Blaser A, Cotoia A, Berger MM, Padar M, Arabi YM, Casaer MP, et al. How to define parenteral nutrition. *Crit Care.* 2024 Nov 19;28:372. doi:10.1186/s13054-024-05153-1 PubMed PMID: 39563392; PubMed Central PMCID: PMC11577738.
72. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2023 Mar;42(3):411–30. doi:10.1016/j.clnu.2022.12.003 PubMed PMID: 36796121.

73. Baik SM, Kim M, Lee JG. Comparison of Early Enteral Nutrition Versus Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2025 Jan;17(1):10. doi:10.3390/nu17010010
74. Berger MM, Pantet O, Jacquelin-Ravel N, Charrière M, Schmidt S, Becce F, et al. Supplemental parenteral nutrition improves immunity with unchanged carbohydrate and protein metabolism in critically ill patients: The SPN2 randomized tracer study. *Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2408–16. doi:10.1016/j.clnu.2018.10.023 PubMed PMID: 30448193.
75. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: Treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010 Feb 1;26(2):156–67. doi:10.1016/j.nut.2009.11.017
76. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clinical Nutrition*. 2009 Aug 1;ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition28(4):365–77. doi:10.1016/j.clnu.2009.03.015
77. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. *Bloodstream Infections* [Internet]. 2025. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf
78. O’Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections (2011). 2011.
79. Myatchin I, Abraham P, Malbrain MLNG. Bio-electrical impedance analysis in critically ill patients: are we ready for prime time? *J Clin Monit Comput*. 2020;34(3):401–10. doi:10.1007/s10877-019-00439-0 PubMed PMID: 31808061; PubMed Central PMCID: PMC7223384.
80. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the “modified NUTRIC” nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr*. 2016 Feb;35(1):158–62. doi:10.1016/j.clnu.2015.01.015 PubMed PMID: 25698099.
81. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321–36. doi:10.1016/s0261-5614(02)00214-5 PubMed PMID: 12765673.
82. Borek P, Chmielewski M, Małgorzewicz S, Dębska Ślizień A. Analysis of Outcomes of the NRS 2002 in Patients Hospitalized in Nephrology Wards. *Nutrients*. 2017 Mar 16;9(3):287. doi:10.3390/nu9030287 PubMed PMID: 28300757; PubMed Central PMCID: PMC5372950.
83. McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, Martindale RG. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *Am J Gastroenterol*. 2016 Mar;111(3):315–34; quiz 335. doi:10.1038/ajg.2016.28 PubMed PMID: 26952578.
84. Welna M, Adamik B, Kübler A, Goździk W. The NUTRIC Score as a Tool to Predict Mortality and Increased Resource Utilization in Intensive Care Patients with Sepsis. *Nutrients*. 2023 Mar 28;15(7):1648. doi:10.3390/nu15071648 PubMed PMID: 37049489; PubMed Central PMCID: PMC10097365.

85. Prakash J, Verma S, Shrivastava P, Saran K, Kumari A, Raj K, et al. Modified NUTRIC Score as a Predictor of All-cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2024 May;28(5):495–503. doi:10.5005/jp-journals-10071-24706 PubMed PMID: 38738192; PubMed Central PMCID: PMC11080097.
86. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):R268. doi:10.1186/cc10546 PubMed PMID: 22085763; PubMed Central PMCID: PMC3388687.
87. Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med*. 2017 May;21(5):253–6. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_24_17 PubMed PMID: 28584426; PubMed Central PMCID: PMC5455016.
88. Rosa M, Heyland DK, Fernandes D, Rabito EI, Oliveira ML, Marcadenti A. Translation and adaptation of the NUTRIC Score to identify critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy. *Clin Nutr ESPEN*. 2016 Aug;14:31–6. doi:10.1016/j.clnesp.2016.04.030 PubMed PMID: 28531396.
89. Compher C, Chittams J, Sammarco T, Nicolo M, Heyland DK. Greater Protein and Energy Intake May Be Associated With Improved Mortality in Higher Risk Critically Ill Patients: A Multicenter, Multinational Observational Study. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):156–63. doi:10.1097/CCM.0000000000002083 PubMed PMID: 28098623.
90. Souza IAO, Ribeiro PC, Jonckheer J, De Waele E, Taniguchi LU. Performance of NUTRIC score to predict 28-day mortality in critically ill patients after replacing APACHE II with SAPS 3. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270455. doi:10.1371/journal.pone.0270455 PubMed PMID: 35776696; PubMed Central PMCID: PMC9249235.
91. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019 Sep 5;8(9):1387. doi:10.3390/jcm8091387 PubMed PMID: 31491883; PubMed Central PMCID: PMC6780066.
92. Rattanachaiwong S, Singer P. Indirect calorimetry as point of care testing. *Clin Nutr*. 2019 Dec;38(6):2531–44. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.035 PubMed PMID: 30670292.
93. van Zanten ARH. Editorial: Personalized nutrition therapy in critical illness and convalescence: moving beyond one-size-fits-all to phenotyping and endotyping. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Aug 1;29(4):281–5. doi:10.1097/MCC.0000000000001060 PubMed PMID: 37431268; PubMed Central PMCID: PMC10328525.
94. Morbitzer KA, Wilson WS, Chaben AC, Darby A, Dehne KA, Brown ER, et al. Energy Expenditure in Critically Ill Adult Patients With Acute Brain Injury: Indirect Calorimetry vs. Predictive Equations. *Front Neurol*. 2019;10:1426. doi:10.3389/fneur.2019.01426 PubMed PMID: 32038469; PubMed Central PMCID: PMC6989531.
95. Pelekhaty S, Rozenberg K, Kozar R. Indirect calorimetry in traumatically injured patients: A descriptive cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2025 May;49(4):488–96. doi:10.1002/jpen.2745 PubMed PMID: 40071510.

96. Duan JY, Zheng WH, Zhou H, Xu Y, Huang HB. Energy delivery guided by indirect calorimetry in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Feb 27;25(1):88. doi:10.1186/s13054-021-03508-6 PubMed PMID: 33639997; PubMed Central PMCID: PMC7913168.
97. Achamrah N, Delsoglio M, De Waele E, Berger MM, Pichard C. Indirect calorimetry: The 6 main issues. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):4–14. doi:10.1016/j.clnu.2020.06.024 PubMed PMID: 32709554.
98. Wasyluk W, Zwolak A, Jonckheer J, De Waele E, Dąbrowski W. Methodological Aspects of Indirect Calorimetry in Patients with Sepsis-Possibilities and Limitations. *Nutrients*. 2022 Feb 22;14(5):930. doi:10.3390/nu14050930 PubMed PMID: 35267903; PubMed Central PMCID: PMC8912694.
99. Oshima T, Berger M, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clinical Nutrition*. 2016 Jun 1;36. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.010
100. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):651–62. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.010 PubMed PMID: 27373497.
101. Stoecklein VM, Osuka A, Lederer JA. Trauma equals danger—damage control by the immune system. *J Leukoc Biol*. 2012 Sep;92(3):539–51. doi:10.1189/jlb.0212072 PubMed PMID: 22654121; PubMed Central PMCID: PMC3427603.
102. O’Keefe GE, Shelton M, Qiu Q, Araujo-Lino JC. Increasing Enteral Protein Intake in Critically Ill Trauma and Surgical Patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019;34(5):751–9. doi:10.1002/ncp.10256
103. Abdelbaky AM, Elmasry WG, Awad AH. Bolus Versus Continuous Enteral Feeding for Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 16(2):e54136. doi:10.7759/cureus.54136 PubMed PMID: 38487150; PubMed Central PMCID: PMC10939480.
104. Heffernan AJ, Talekar C, Henain M, Purcell L, Palmer M, White H. Comparison of continuous versus intermittent enteral feeding in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2022 Oct 25;26(1):325. doi:10.1186/s13054-022-04140-8
105. Qu J, Xu X, Xu C, Ding X, Zhang K, Hu L. The effect of intermittent versus continuous enteral feeding for critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2023 Aug 21;10. doi:10.3389/fnut.2023.1214774
106. Tan HB, Danilla S, Murray A, Serra R, El Dib R, Henderson TOW, et al. Immunonutrition as an adjuvant therapy for burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD007174. doi:10.1002/14651858.CD007174.pub2 PubMed PMID: 25536183; PubMed Central PMCID: PMC9719413.
107. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014 Oct 18;384(9952):1455–65. doi:10.1016/S0140-6736(14)60687-5 PubMed PMID: 25390327; PubMed Central PMCID: PMC4729362.

108. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS). *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):245–58. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.001 PubMed PMID: 28284293; PubMed Central PMCID: PMC5351769.
109. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020 Feb 2;12(2):395. doi:10.3390/nu12020395 PubMed PMID: 32024268; PubMed Central PMCID: PMC7071318.
110. Li S lu, Xu Y hua, Wang X, Liu X feng, Zhao L. Effects of enteral immunonutrition on immune function in patients with multiple trauma. *World J Emerg Med.* 2011;2(3):206–9. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.03.009 PubMed PMID: 25215011; PubMed Central PMCID: PMC4129710.
111. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001 Aug 22;286(8):944–53. doi:10.1001/jama.286.8.944 PubMed PMID: 11509059.
112. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, Pongprasobchai T, Chockvivatanavanit S, Bunnak A. Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai.* 1996 Jan;79(1):21–6. PubMed PMID: 8867397.
113. Dvorak MF, Noonan VK, Bélanger L, Bruun B, Wing PC, Boyd MC, et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 May 1;29(9):E175-180. doi:10.1097/00007632-200405010-00020 PubMed PMID: 15105682.
114. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury.* 2011 Jan;42(1):50–6. doi:10.1016/j.injury.2010.06.008 PubMed PMID: 20619408.
115. Yang L, Liao D, Hou X, Wang Y, Yang C. Systematic review and meta-analysis of the effect of nutritional support on the clinical outcome of patients with traumatic brain injury. *Ann Palliat Med.* 2021 Nov;10(11):11960–9. doi:10.21037/apm-21-3071 PubMed PMID: 34872320.
116. Poblete RA, Pena JE, Kuo G, Tarzi F, Nguyen PL, Cen SY, et al. Immunonutrition with Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Severe TBI: Retrospective Analysis of Patient Characteristics and Outcomes. *Res Sq.* 2023 Nov 7;rs.3.rs-3548036. doi:10.21203/rs.3.rs-3548036/v1 PubMed PMID: 37986931; PubMed Central PMCID: PMC10659558.
117. Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple-treatments meta-analysis. *Ann Surg.* 2015 Apr;261(4):662–9. doi:10.1097/SLA.0000000000000935 PubMed PMID: 25405556.
118. Zhang M, Xiao HJ, Li Y, Zheng P, Yan HY. Influences of enteral nutritional enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on postoperative wound infection following gastrointestinal surgery: A meta-analysis. *Journal of Tissue Viability.* 2025 Aug 1;34(3):100919. doi:10.1016/j.jtv.2025.100919
119. Willemsen LEM, Koetsier MA, Balvers M, Beermann C, Stahl B, van Tol EAF. Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability in vitro. *Eur J Nutr.* 2008 Jun 1;47(4):183–91. doi:10.1007/s00394-008-0712-0

120. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende E, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care*. 2011 Jun 9;15(3):R144. doi:10.1186/cc10267 PubMed PMID: 21658240; PubMed Central PMCID: PMC3219016.
121. The National Heart and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network*. Initial Trophic vs Full Enteral Feeding in Patients With Acute Lung Injury: The EDEN Randomized Trial. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):795–803. doi:10.1001/jama.2012.137
122. Langlois PL, D’Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019 May;61:84–92. doi:10.1016/j.nut.2018.10.026 PubMed PMID: 30703574; PubMed Central PMCID: PMC10019281.
123. Wang TKM, Nicholls SJ, Tan C, Liao BYW, Wolski K, St John J, et al. Novel risk model for predicting incident atrial fibrillation in patients taking ω -3 fatty acid: sub-analysis of the STRENGTH randomized trial. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2026 Mar 27;101583. doi:10.1016/j.ajpc.2026.101583
124. Elbari AAEB, Rizoli SB, Peralta R, Chughtai T, El-Menyar A, Al Thani HAS, et al. Omega-3 fatty acids in addition to standard of care in the treatment of critically ill patients with COVID-19 (The OMEGA-COVID study), a randomized controlled multicenter trial. *Clinical Nutrition Open Science*. 2025 Dec 1;64:13–24. doi:10.1016/j.nutos.2025.08.011
125. Bailes JE, Abusuwwa R, Arshad M, Chowdhry SA, Schleicher D, Hempeck N, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in severe brain trauma: case for a large multicenter trial [Internet]. 2020 May 15. doi:10.3171/2020.3.JNS20183
126. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1489–97. doi:10.1056/NEJMoa1212722
127. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 11;365(6):506–17. doi:10.1056/NEJMoa1102662
128. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, Claudius C, Pedersen UG, Hein-Rasmussen R, et al. Early goal-directed nutrition in ICU patients (EAT-ICU): protocol for a randomised trial. *Dan Med J*. 2016 Sep;63(9):A5271. PubMed PMID: 27585532.
129. Wischmeyer PE, Hasselmann M, Kummerlen C, Kozar R, Kutsogiannis DJ, Karvellas CJ, et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care*. 2017 Jun 9;21(1):142. doi:10.1186/s13054-017-1736-8 PubMed PMID: 28599676; PubMed Central PMCID: PMC5466764.
130. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Hsain AA, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *The Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):133–43. doi:10.1016/S0140-6736(17)32146-3 PubMed PMID: 29128300.

131. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371(18):1673–84. doi:10.1056/NEJMoal409860 PubMed PMID: 25271389.
132. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):385–93. doi:10.1016/S0140-6736(12)61351-8 PubMed PMID: 23218813.
133. Hill A, Heyland DK, Elke G, Schaller SJ, Stocker R, Haberthür C, et al. Meeting nutritional targets of critically ill patients by combined enteral and parenteral nutrition: review and rationale for the EFFORTcombo trial. *Nutr Res Rev*. 2020 Dec;33(2):312–20. doi:10.1017/S0954422420000165 PubMed PMID: 32669140.
134. Joosten K, Verbruggen S. PN Administration in Critically Ill Children in Different Phases of the Stress Response. *Nutrients*. 2022 Apr 27;14(9):1819. doi:10.3390/nu14091819 PubMed PMID: 35565787; PubMed Central PMCID: PMC9104104.
135. Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr*. 2017 Aug;36(4):1122–9. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.012 PubMed PMID: 27637833.
136. Matejovic M, Huet O, Dams K, Elke G, Vaquerizo Alonso C, Csomos A, et al. Medical nutrition therapy and clinical outcomes in critically ill adults: a European multinational, prospective observational cohort study (EuroPN). *Crit Care*. 2022 May 18;26(1):143. doi:10.1186/s13054-022-03997-z PubMed PMID: 35585554; PubMed Central PMCID: PMC9115983.
137. Badjatia N, Ryan A, Choi HA, Parikh GY, Jiang X, Day AG, et al. Relationship Between Nutrition Intake and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: Results From the International Nutritional Survey. *J Intensive Care Med*. 2021 Oct;36(10):1141–8. doi:10.1177/0885066620966957 PubMed PMID: 34519558.
138. Galvagno SM, Nahmias JT, Young DA. Advanced Trauma Life Support® Update 2019: Management and Applications for Adults and Special Populations. *Anesthesiol Clin*. 2019 Mar;37(1):13–32. doi:10.1016/j.anclin.2018.09.009 PubMed PMID: 30711226.
139. LOINC [Internet]. [cited 2025 Nov 9]. LOINC 75891-2 Abbreviated Injury Scale severity score AAAM. Available from: <https://loinc.org/75891-2>
140. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29. PubMed PMID: 3928249.
141. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1345–55. doi:10.1007/s00134-005-2763-5 PubMed PMID: 16132892; PubMed Central PMCID: PMC1315315.
142. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive

Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707–10. doi:10.1007/BF01709751 PubMed PMID: 8844239.

143. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G, Rue LW, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011 Feb;70(2):384–8; discussion 388–390. doi:10.1097/TA.0b013e3182095a0a PubMed PMID: 21307738.
144. Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M, Mahnken JD, Carlton E, Moncure M. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma*. 2009 Dec;67(6):1426–30. doi:10.1097/TA.0b013e3181bbf728 PubMed PMID: 20009697.
145. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. *Heart*. 2014 Feb;100(4):288–94. doi:10.1136/heartjnl-2013-304588 PubMed PMID: 24186563.
146. Briassoulis P, Ilia S, Briassouli E, Briassoulis G. External Validation with Accuracy Confounders of VCO₂-Derived Predicted Energy Expenditure Compared to Resting Energy Expenditure Measured by Indirect Calorimetry in Mechanically Ventilated Children. *Nutrients*. 2022 Oct 10;14(19):4211. doi:10.3390/nu14194211 PubMed PMID: 36235863; PubMed Central PMCID: PMC9571636.
147. Sabatino A, Fiaccadori E, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2024 Sep;43(9):2238–54. doi:10.1016/j.clnu.2024.08.002 PubMed PMID: 39178492.
148. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. [Internet]. 2025. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
149. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3):1700582. doi:10.1183/13993003.00582-2017 PubMed PMID: 28890434.
150. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – 2022–2023 [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/PPS-HAI-AMR-acute-care-europe-2022-2023>
151. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Surgical Site Infection [Internet]. 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscssicurrent.pdf>
152. Centers for Disease Control and Prevention/ National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Urinary Tract Infection

[Internet]. 2025. Available from:

<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7psccauticurrent.pdf>

153. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999 Jun 1;94(446):496–509. doi:10.1080/01621459.1999.10474144
154. Westreich D, Greenland S. The table 2 fallacy: presenting and interpreting confounder and modifier coefficients. *Am J Epidemiol*. 2013 Feb 15;177(4):292–8. doi:10.1093/aje/kws412 PubMed PMID: 23371353; PubMed Central PMCID: PMC3626058.
155. van Zanten ARH. Editorial: Personalized nutrition therapy in critical illness and convalescence: moving beyond one-size-fits-all to phenotyping and endotyping. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Aug 1;29(4):281–5. doi:10.1097/MCC.0000000000001060 PubMed PMID: 37431268; PubMed Central PMCID: PMC10328525.
156. Achamrah N, Delsoglio M, De Waele E, Berger MM, Pichard C. Indirect calorimetry: The 6 main issues. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):4–14. doi:10.1016/j.clnu.2020.06.024 PubMed PMID: 32709554.
157. Kreymann KG, de Heer G. Nutrition therapy for critically ill patients - Five key problems. *Clin Nutr*. 2025 Mar;46:45–51. doi:10.1016/j.clnu.2025.01.004 PubMed PMID: 39879948.
158. Dresen E, Weißbrich C, Fimmers R, Putensen C, Stehle P. Medical high-protein nutrition therapy and loss of muscle mass in adult ICU patients: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021 Apr;40(4):1562–70. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.021 PubMed PMID: 33743292.
159. Lambell KJ, Paris MT, Gonzalez MC, Prado CM. Body Composition Assessment in Critically Ill Adults - Where are We now? *Crit Care Clin*. 2025 Apr;41(2):283–97. doi:10.1016/j.ccc.2024.09.006 PubMed PMID: 40021280.
160. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care*. 2019 Nov 21;23(1):368. doi:10.1186/s13054-019-2657-5 PubMed PMID: 31752979; PubMed Central PMCID: PMC6873712.
161. Iwuchukwu C, O’Keefe GE, Day AG, Jiang X, Heyland DK. Application of the modified Nutrition Risk in Critically Ill score to nutritional risk stratification of trauma victims: A multicenter observational study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020 Dec;89(6):1143. doi:10.1097/TA.0000000000002937
162. Kim SJ, Lee HY, Choi SM, Lee SM, Lee J. Comparison of mNUTRIC-S2 and mNUTRIC scores to assess nutritional risk and predict intensive care unit mortality. *Acute Crit Care*. 2022 Nov;37(4):618–26. doi:10.4266/acc.2022.00612 PubMed PMID: 36330740; PubMed Central PMCID: PMC9732204.
163. Lee ZY, Hasan MS, Day AG, Ng CC, Ong SP, Yap CSL, et al. Initial development and validation of a novel nutrition risk, sarcopenia, and frailty assessment tool in mechanically ventilated critically ill patients: The NUTRIC-SF score. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022 Mar;46(3):499–507. doi:10.1002/jpen.2194 PubMed PMID: 34021917.
164. Oliveira ML, Heyland DK, Silva FM, Rabito EI, Rosa M, Tarnowski M da S, et al. Complementarity of modified NUTRIC score with or without C-reactive protein and subjective

global assessment in predicting mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):490–6. doi:10.5935/0103-507X.20190086 PubMed PMID: 31967223; PubMed Central PMCID: PMC7008996.

165. Djuric O, Markovic-Denic L, Jovanovic B, Jovanovic S, Marusic V, Bumbasirevic V. Bacterial bloodstream infections in level-I trauma intensive care unit in Serbia: incidence, causative agents and outcomes. *J Infect Dev Ctries*. 2018 Dec 31;12(12):1079–87. doi:10.3855/jidc.10737 PubMed PMID: 32027609.
166. Djuric O, Markovic-Denic L, Jovanovic B, Bumbasirevic V. Agreement between CDC/NHSN surveillance definitions and ECDC criteria in diagnosis of healthcare-associated infections in Serbian trauma patients. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204893. doi:10.1371/journal.pone.0204893 PubMed PMID: 30286119; PubMed Central PMCID: PMC6171870.
167. Pinto TF, Rocha R, Paula CA, de Jesus RP. Tolerance to enteral nutrition therapy in traumatic brain injury patients. *Brain Inj*. 2012;26(9):1113–7. doi:10.3109/02699052.2012.666369 PubMed PMID: 22571511.
168. Heffernan AJ, Talekar C, Henain M, Purcell L, Palmer M, White H. Comparison of continuous versus intermittent enteral feeding in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2022 Oct 25;26(1):325. doi:10.1186/s13054-022-04140-8
169. Bels JLM, Thiessen S, van Gassel RJJ, Beishuizen A, De Bie Dekker A, Fraipont V, et al. Effect of high versus standard protein provision on functional recovery in people with critical illness (PRECISE): an investigator-initiated, double-blinded, multicentre, parallel-group, randomised controlled trial in Belgium and the Netherlands. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):659–69. doi:10.1016/S0140-6736(24)01304-7 PubMed PMID: 39153816.
170. Scrimshaw NS, Suskind RM. Interactions of nutrition and infection. *Dent Clin North Am*. 1976 Jul;20(3):461–72. PubMed PMID: 776720.
171. Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition and infection in the intensive care unit: what does the evidence show? *Curr Opin Crit Care*. 2005 Oct;11(5):461–7. doi:10.1097/01.ccx.0000176693.85260.cd PubMed PMID: 16175033.
172. Bardossy AC, Zervos J, Zervos M. Preventing Hospital-acquired Infections in Low-income and Middle-income Countries: Impact, Gaps, and Opportunities. *Infectious Disease Clinics*. 2016 Sep 1;30(3):805–18. doi:10.1016/j.idc.2016.04.006
173. Papia G, McLellan BA, El-Helou P, Louie M, Rachlis A, Szalai JP, et al. Infection in Hospitalized Trauma Patients: Incidence, Risk Factors, and Complications. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1999 Nov;47(5):923.
174. Heyland DK, Stephens KE, Day AG, McClave SA. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: A multicenter observational study. *Clinical Nutrition*. 2011 Apr 1;30(2):148–55. doi:10.1016/j.clnu.2010.09.011
175. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2264–70. doi:10.1097/00003246-200112000-00005 PubMed PMID: 11801821.

176. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2018–27. doi:10.1007/s00134-009-1664-4 PubMed PMID: 19777207.
177. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg.* 1996 Oct;224(4):531–40; discussion 540-543. doi:10.1097/00000658-199610000-00011 PubMed PMID: 8857857; PubMed Central PMCID: PMC1235418.
178. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet.* 1998 Sep 5;352(9130):772–6. doi:10.1016/S0140-6736(98)02007-8 PubMed PMID: 9737282.
179. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2003 Oct;31(10):2444–9. doi:10.1097/01.CCM.0000084848.63691.1E PubMed PMID: 14530749.
180. Boelens PG, Houdijk APJ, Fonk JCM, Nijveldt RJ, Ferwerda CC, Von Blomberg-Van Der Flier BME, et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases HLA-DR expression on monocytes of trauma patients. *J Nutr.* 2002 Sep;132(9):2580–6. doi:10.1093/jn/132.9.2580 PubMed PMID: 12221212.
181. Pérez-Bárcena J, Crespí C, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, Ibáñez J, et al. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(6):R233. doi:10.1186/cc9388 PubMed PMID: 21184675; PubMed Central PMCID: PMC3219991.
182. Hayashi T, Fujiwara Y, Irie M, Masuda M, Sakai H, Kobayashi H, et al. Effect of nutritional status on occurrence of pneumonia after traumatic cervical spinal cord injury. *Sci Rep.* 2024 Jun 10;14:13286. doi:10.1038/s41598-024-64121-5 PubMed PMID: 38858459; PubMed Central PMCID: PMC11164985.
183. Todd SR, Gonzalez EA, Turner K, Kozar RA. Update on postinjury nutrition. *Curr Opin Crit Care.* 2008 Dec;14(6):690–5. doi:10.1097/MCC.0b013e3283196562 PubMed PMID: 19005311; PubMed Central PMCID: PMC3295230.
184. Ventura AMC, Waitzberg DL. Enteral nutrition protocols for critically ill patients: are they necessary? *Nutr Clin Pract.* 2015 Jun;30(3):351–62. doi:10.1177/0884533614547765 PubMed PMID: 25249598.
185. McCartt J, Loszko A, Backes K, Cunningham K, Evans S, Draughon M, et al. Improving enteral nutrition delivery in the critically ill trauma and surgical population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Jul;46(5):1191–7. doi:10.1002/jpen.2353 PubMed PMID: 35184299.
186. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2011 May;39(5):967–74. doi:10.1097/CCM.0b013e31820a905a PubMed PMID: 21242788; PubMed Central PMCID: PMC3102124.

187. Nutritional support in trauma and critically ill patients | springermedizin.at [Internet]. [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.springermedizin.at/nutritional-support-in-trauma-and-critically-ill-patients/50971848>
188. Khan M, Latifi R. Nutrition in surgical patients: how soon is too soon? *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):701–5. doi:10.1097/MCC.0000000000000672 PubMed PMID: 31688164.
189. Afifi I, Elazzazy S, Abdulrahman Y, Latifi R. Nutrition therapy for critically ill and injured patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2013 Jun;39(3):203–13. doi:10.1007/s00068-013-0272-8 PubMed PMID: 26815227.
190. Al-Dorzi HM, Albarrak A, Ferwana M, Murad MH, Arabi YM. Lower versus higher dose of enteral caloric intake in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Nov 4;20(1):358. doi:10.1186/s13054-016-1539-3
191. Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Mar;42(3):316–23. doi:10.1007/s00134-015-4131-4 PubMed PMID: 26556615.
192. Choi EY, Park DA, Park J. Calorie Intake of Enteral Nutrition and Clinical Outcomes in Acutely Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39(3):291–300. doi:10.1177/0148607114544322
193. Tian F, Wang X, Gao X, Wan X, Wu C, Zhang L, et al. Effect of initial calorie intake via enteral nutrition in critical illness: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):180. doi:10.1186/s13054-015-0902-0
194. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012 Aug;31(4):462–8. doi:10.1016/j.clnu.2011.12.006 PubMed PMID: 22209678.
195. Hartl WH, Kopper P, Bender A, Scheipl F, Day AG, Elke G, et al. Protein intake and outcome of critically ill patients: analysis of a large international database using piece-wise exponential additive mixed models. *Crit Care*. 2022 Jan 11;26(1):7. doi:10.1186/s13054-021-03870-5 PubMed PMID: 35012618; PubMed Central PMCID: PMC8751086.

LISTA SKRAĆENICA

- AEE - *activity energy expenditure*
- AIS – skraćena skala povrede (*Abbreviated Injury Scale*)
- APACHE – akutna fiziološka i hronična procena zdravstvenog stanja (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)
- ASPEN – Američko udruženje za parenteralnu i enteralnu ishranu (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*)
- ATLS – (*Advanced Trauma Life Support*)
- ATP – adenzin trifosfat
- BALT – limfno tkivo povezano sa bronhijama (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*)
- BEE – bazalna potrošnja energije (*Basal Energy Expenditure*)
- BIA – bioelektrična impedansa (*Bioelectrical Impedance Analysis*)
- BMI – indeks telesne mase (*Body Mass Index*)
- CI – interval poverenja (*Confidence Interval*)
- CK – kreatin kinaza
- CLABSI – infekcije krvi povezane sa vaskularnim kateterom (*Central Line-Associated Bloodstream Infection*)
- CNS – centralni nervni sistem
- CRP – C-reaktivni protein
- CRRT – kontinuirana zamena bubrežne funkcije (*Continuous Renal Replacement Therapy*),
DIT - *diet-induced thermogenesis*
- DHA – dokosaheksaenska kiselina
- ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*)
- EE – potrošnja energije (*Energy Expenditure*)
- EN – enteralna nutricija
- EPA – eikozapentaenska kiselina
- ESICM – Evropsko udruženje intenzivne medicine (*European Society of Intensive Care Medicine*)
- ESPEN – Evropsko udruženje za parenteralnu i enteralnu ishranu (*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*)
- FiO₂ – frakcija inspiratornog kiseonika
- GALT – limfno tkivo gastrointestinalnog trakta (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*)
- GI – gastrointestinalni
- GLIM – globalna inicijativa za malnutriciju (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*)
- GKS – Glazgov koma skor
- IC – indirektna kalorimetrija (*Indirect Calorimetry*)
- ICUAW – slabost stečena u jedinici intenzivne nege (*ICU-Acquired Weakness*)
- IFN-γ – interferon gama (*Interferon gamma*)
- IK – infekcije krvi
- ISS – skor težine povreda (*Injury Severity Score*)
- JIL – jedinica intenzivnog lečenja
- MAP – srednji arterijski pritisak (*Mean Arterial Pressure*)
- MALT – (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*)
- MARS - sistem za ekstrakorporalnu podršku funkcije jetre (*Molecular Adsorbent Recirculating System*)
- MOF – multipla organska insuficijencija (*Multiple Organ Failure*)
- MODS – sindrom multiple organske disfunkcije (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)
- MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*
- MV – mehanička ventilacija

NRS-2020 – skrining nutritivnog rizika 2002 (*Nutritional Risk Screening*)
NUTRIC – nutritivni rizik kod kritično bolesnih (*Nutrition Risk in the Critically Ill*)
PICC – periferno postavljen centralni kateter (*Peripherally Inserted Central Catheter*)
PICS – sindrom perzistentne inflamacije, imunosupresije i katabolizma (*Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome*)
PN – parenteralna nutricija (*Parenteral Nutrition*)
RQ – respiratorni količnik (*Respiratory Quotient*)
RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale
SAPS – pojednostavljeni akutni fiziološki skor (*Simplified Acute Physiology Score*)
SI – šok indeks (*Shock Index*)
SIRS – sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)
SOFA – skor za procenu sekvencijalne organske insuficijencije (*Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*)
SSC – kampanja za preživljavanje sepse (*Surviving Sepsis Campaign*)
TEE – ukupna potrošnja energije (*Total Energy Expenditure*)
TNF- α – (*Tumor Necrosis Factor alpha*)
TPN – totalna parenteralna nutricija
VO₂ – potrošnja kiseonika
VCO₂ – produkcija ugljen-dioksida
 ω -3 PUFAs – omega-3 polinezasićene masne kiseline (*Polyunsaturated Fatty Acids*)

Publikovani radovi iz teze:

1. Stanisavljevic J, Grubor NN, Marjanovic S, Palibrk I, Bezmarevic M, Velickovic J, Hadzibegovic A, Milenkovic M, Ratkovic S, Jovanovic B. Nutritional Adequacy and Day-to-Day Energy Variability: Impacts on Outcomes in Severe Trauma Patients. *Nutrients*. 2025; 17(19):3180. <https://doi.org/10.3390/nu17193180> (M21, IF 5,8)

2. Stanisavljevic J. Klinička ishrana traumatizovanih bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja. Medicinski podmladak. U pripremi za štamu: DOI 10.5937/mp81-62358 (M53)

Biografija autora

Jovana Stanisavljević (rođena Avramović) rođena je 1986. godine u Valjevu, gde je završila Valjevsku gimnaziju sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2005. godine. Tokom studija bila je demonstrator na predmetima Patologija i Patofiziologija. Diplomirala je 2011. godine sa prosečnom ocenom 9,27, odbranivši diplomski rad pod nazivom „Sepsa kod hirurških bolesnika“, pod mentorstvom prof. dr Vesne Bumbaširević.

Profesionalnu karijeru započela je 2011. godine u Urgentnom centru Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, gde je najpre obavljala volonterski staž, a od 2013. godine bila stalno zaposlena na Odeljenju anestezije i intenzivne terapije. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije završila je 2019. godine sa odličnom ocenom, pred komisijom u sastavu prof. dr Vesna Bumbaširević, prof. dr Ivan Palibrk i prof. dr Nebojša Lađević. Od januara 2026. godine zaposlena je kao specijalista anesteziologije na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

U zvanje kliničkog asistenta na Katedri za hirurgiju i anesteziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu izabrana je 2021. godine, a potom reizabrana u isto zvanje. Učestvuje u nastavi studenata medicine i bila je mentor više studentskih naučnoistraživačkih radova.

Doktorske akademske studije iz oblasti epidemiologije upisala je 2019. godine. Predlog teme doktorske disertacije pod nazivom „Uticaj nutritivne terapije na klinički ishod bolesnika sa teškom traumom“ odobren je 2023. godine. Subspecijalističke studije iz intenzivne medicine upisala je 2023. godine.

Posедуje diplomu predavača u okviru programa LLL – *Life-long Learning*, Evropskog udruženja za kliničku ishranu i metabolizam (ESPEN) čiji je član kao i Nacionalnog udruženja za kliničku ishranu Srbije (NUPENS), u okviru kojih učestvuje u aktivnostima usmerenim na unapređenje znanja i podizanje svesti o značaju kliničke ishrane.

Aktivno je učestvovala kao predavač na brojnim nacionalnim i međunarodnim kongresima, stručnim skupovima i seminarima. Autor je i koautor više originalnih naučnih radova objavljenih u domaćim i međunarodnim časopisima posebno iz oblasti intenzivne terapije i kliničke ishrane.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Јована Станисављевић

Број индекса 5026/2019

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Утицај нутритивне терапије на клинички исход болесника са тешком траумом

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 06. 10. 2026.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Јована Станисављевић

Број индекса 5026/2019

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада Утицај нутритивне терапије на клинички исход болесника са тешком траумом

Ментор Проф. Др Бојан Јовановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 06.10.2026.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утицај нутритивне терапије на клинички исход болесника са тешком траумом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 06.10.2026.

