



**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ**

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ

МИНИСТАРСТВО ОДБРАНЕ РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

пп др Александар Б. Бојовић

**УТИЦАЈ УПОТРЕБЕ НИСКИХ ДОЗА
КОРТИКОСТЕРОИДА НА ИСХОД ОПЕРАТИВНОГ
ЛЕЧЕЊА ХРОНИЧНОГ СУБДУРАЛНОГ ХЕМАТОМА КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА РЕЗИДУАЛНИМ ХЕМАТОМОМ**
докторска дисертација

ментори:

Асист. др Милан Лепић, др. сц. мед. научни сарадник

Проф. др Немања Ранчић, виши научни сарадник

Београд, 2025



**FACULTY OF MEDICINE OF
THE MILITARY MEDICAL ACADEMY**

UNIVERSITY OF DEFENCE

MINISTRY OF DEFENSE OF THE REPUBLIC OF SERBIA

Lt. Col. Aleksandar B. Bojović, MD

**THE IMPACT OF LOW-DOSE CORTICOSTEROID USE ON
THE OUTCOME OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC
SUBDURAL HEMATOMA IN PATIENTS WITH RESIDUAL
HEMATOMA**

Doctoral Dissertation

mentors:

Teach. Asist Milan Lepić, MD, PhD, research associate

Assoc. Prof. Nemanja Rančić, MD, PhD, senior research associate;

Belgrade, 2025

ИНДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Захвалност

УТИЦАЈ УПОТРЕБЕ НИСКИХ ДОЗА КОРТИКОСТЕРОИДА НА ИСХОД ОПЕРАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА ХРОНИЧНОГ СУБДУРАЛНОГ ХЕМАТОМА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА РЕЗИДУАЛНИМ ХЕМАТОМОМ

Сажетак

Увод:

Хронични субдурални хематом (ХСДХ) је једно од најчешћих неурохируршких обољења, нарочито код старије популације, са рецидивом као најзначајнијом компликацијом хируршког лечења. Савремена патофизиолошка схватања о настанку и развоју ХСДХ истичу кључну улогу инфламације и неоваскуларизације. Крхки новостворени капилари и присуство медијатора запаљења унутар капсуле омогућавају перзистенцију и увећавање колекције. Због таквог садржаја, пацијенти са значајном постоперативном резидуалном колекцијом имају већи ризик од рецидива, а адјувантна терапија ниским дозама дексаметазона, захваљујући антиинфламаторном дејству, може представљати ефикасан начин за смањење ризика и побољшање исхода лечења.

Материјал и методе:

Истраживање је изведено као ретроспективна кохортна студија са угњежженом студијом случајева и контрола. У периоду 2016–2024. г. у Клиници за неурохирургију ВМА оперисана су 194 пацијента са ХСДХ. Као група са повишеним ризиком од рецидива идентификовани су пацијенти код којих на контролној компјутеризованој томографији, првог постоперативног дана виђена резидуална колекција $\geq 50\%$ од преоперативне. 99 таквих пацијената је сврстано у групу са повећаним ризиком за рецидив и укључено у анализу. Део ових болесника лечен је адјувантном терапијом ниским дозама дексаметазона (укупна доза 39 mg током три недеље), док је контролна група добијала само симптоматску терапију. Примарни исход истраживања био је рецидив који је захтевао поновну хируршку интервенцију.

Резултати:

Средња старост пацијената износила је 74,1 годину, а већину су чинили мушкарци (74,7%). Укупно је забележено 17 рецидива (17,2%). У контролној групи рецидив је имао 16 од 70 пацијената (22,9%), док је у групи са дексаметазоном забележен код једног од 29 пацијената (3,4%) ($OR=0,12$; $p=0,045$). Већа постоперативна дебљина хематома и присуство масивног пнеумоцефалуса били су значајни предиктори рецидива. Нуспојаве дексаметазона биле су минималне и клинички без значаја.

Закључак:

Од укупно 194 оперисана пацијента, њих 99 са великом постоперативном резидуалном колекцијом идентификовано је као група под високим ризиком од рецидива. Код ових пацијената адјувантна терапија ниским дозама дексаметазона значајно је смањила учесталост поновног јављања ХСДХ. Резултати подржавају селективну примену кортикостероида у оваквим случајевима, али су неопходна проспективна, рандомизована

истраживања ради потврђивања резултата истраживања и стандардизације терапијских протокола.

Кључне речи: хронични субдурални хематом; рецидив; адјувантна терапија; кортикостероиди; ниска доза дексаметазона.

THE EFFECTS OF LOW-DOSE CORTICOSTEROID USE ON THE OUTCOME OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA IN PATIENTS WITH RESIDUAL HEMATOMA

Abstract:

Introduction:

Chronic subdural hematoma (CSDH) is one of the most common neurosurgical conditions, particularly in the elderly population, with recurrence representing the most significant complication of surgical treatment. Contemporary pathophysiological concepts of CSDH emphasize the key role of inflammation and neovascularization. Fragile newly formed capillaries and the presence of inflammatory mediators within the capsule enable persistence and enlargement of the collection. Due to such content, patients with a significant postoperative residual collection are at higher risk of recurrence, while adjuvant low-dose dexamethasone therapy, owing to its anti-inflammatory effect, may represent an effective way to reduce this risk and improve treatment outcomes.

Materials and Methods:

This research was conducted as a retrospective cohort study incorporating a nested case–control analysis. Between 2016 and 2024, a total of 194 patients with CSDH underwent surgery at the Clinic for Neurosurgery, Military Medical Academy, Belgrade. Patients in whom postoperative day-one CT scan showed residual collection $\geq 50\%$ of preoperative volume were identified as a high-risk group for recurrence. Ninety-nine such patients were included in the analysis. Part of this cohort was treated with adjuvant low-dose dexamethasone (total dose 39 mg over three weeks), while the control group received only symptomatic therapy. The primary study outcome was recurrence requiring reoperation.

Results:

The mean age of patients was 74.1 years, and the majority were male (74.7%). A total of 17 recurrences were recorded (17.2%). In the control group, recurrence occurred in 16 of 70 patients (22.9%), while in the dexamethasone group, recurrence was observed in only one of 29 patients (3.4%) (OR=0.12; $p=0.045$). Greater postoperative hematoma thickness and the presence of major pneumocephalus were significant predictors of recurrence. Side effects of dexamethasone were minimal and clinically insignificant.

Conclusion:

Out of 194 operated patients, 99 with large postoperative residual collections were identified as a high-risk group for recurrence. In these patients, adjuvant low-dose dexamethasone therapy significantly reduced the recurrence rate of CSDH. These results support the selective use of corticosteroids in such cases, although prospective randomized studies are required to confirm the findings and establish standardized treatment protocols.

Keywords: chronic subdural hematoma; recurrence; adjuvant therapy; corticosteroids; low-dose dexamethasone.

САДРЖАЈ

1. Увод.....	11
1.1. Клинички значај хроничног субдуралног хематома	11
1.2. Хронични субдурални хематом – појам и дефиниције	12
1.3. Анатомија можданица и појам субдуралног простора	13
1.4. Патофизиологија хроничног субдуралног хематома	15
1.4.1. Улога трауме у настанку ХСДХ-а	15
1.4.2. Улога инфламације и васкуларних фактора у настанку ХСДХ-а.....	17
1.5. Клиничка слика.....	20
1.5.1. Клиничка евалуација.....	21
1.6. Радиолошка дијагностика и класификација ХСДХ-а	23
1.6.1. Компјутеризована томографија (КТ)	23
1.6.2. Магнетна резонанца	27
1.6.3. Акутни у хроничном субдурални хематом.....	30
1.6.4. Ултразвучни преглед код хроничног субдуралног хематома.....	32
1.7. Лечење ХСДХ-а	33
1.7.1. Конзервативно лечење ХСДХ-а.....	33
1.7.2. Интервентне процедуре - Емболизација средње менингеалне артерије (ЕСМА) у лечењу ХСДХ-а	37
1.7.3. Хируршко лечење ХСДХ-а	41
1.7.4. Постооперативно терапијско вођење пацијената са ХСДХ-ом	48
1.7.5. Исход оперативног лечења ХСДС-а.....	49
1.7.6. Компликације у лечењу хроничног субдуралног хематома	50
1.8. Прогноза; ХСДХ као индикатор крхкости организма	54
1.9. Значај истраживања	55
2. ХИПОТЕЗА И Циљ истраживања	56
2.1. Радна хипотеза	56
2.2. Циљ истраживања.....	56
3. Материјал и методе.....	57
3.1. Тип студије	57
3.2. Селекција испитаника	57
3.2.1. Протокол лечења	59
3.2.2. Преоперативна припрема	59
3.2.3. Хируршка процедура	59
3.2.4. Постооперативни период.....	60
3.3. Инструменти мерења.....	60
3.3.1. Варијабле које се анализирају	60
3.4. Статистичка анализа.....	62
3.5. Карактеристике укључених пацијената.....	63
4. Резултати.....	64

5.	Дискусија	86
6.	Закључак.....	89
7.	Литература	90

1. УВОД

1.1. Клинички значај хроничног субдуралног хематома

Хронични субдурални хематом (ХСДХ) представља једно од најчешћих неурохируршких обољења, а његово хируршко лечење убраја се међу најизвођеније захвате у неурохирургији широм света. Упркос техничкој једноставности оперативног приступа – који неретко представља прву самосталну интервенцију младих неурохирурга – иза ове наизглед уобичајене дијагнозе крије се сложен клинички ентитет који обухвата аспекте трауме, možданог удара и неурогеријатрије. Када се у све ово уплете и хируршки приступ комбинован са фармаколошком терапијом, добије се једно веома комплексно медицинско стање

Са инциденцијом која достиже 14,1 до 20,6 случајева на 100.000 становника годишње(1-3), ХСДХ је један од најчешћих разлога за неурохируршку консултацију. Готово да не постоји субспецијалност у оквиру неурохирургије која се с њим не сусреће. Ипак, иронично, остаје једно од најмање истражених стања у овој области.

Управо та учесталост и привидна једноставност омогућили су неурохируршкој заједници да, кроз ХСДХ, стреми ка савршенству. Али тај пут није без препрека. Бројна питања и дилеме прате периоперативне и интраоперативне стратегије, а нијансе у приступу могу значајно утицати на исход лечења.

Међу свим компликацијама које се могу јавити, рецидив хематома који захтева поновну хируршку интервенцију истиче се као најзначајнији изазов. У фокусу ове студије налази се анализа утицаја постоперативне употребе дексаметазона, лека из групе кортикостероида, на појаву рецидива ХСДХ-а, код пацијената са значајним резидуалним хематомом – покушај да се, у мору познатог, сагледа оно што још увек измиче исправном сагледавању.



Слика 1.1. Уметнички приказ хроничног субдуралног хематома, адаптација према Nouri A et al. Chronic Subdural Hematoma (cSDH): A review of the current state of the art. Brain Spine. 2021 Nov 2;1:100300.

1.2. Хронични субдурални хематом – појам и дефиниције

Као дијагностички ентитет ХСДХ формално не постоји у међународној класификацији болести. Наиме, овај појам није укључен у 10. ревизију Међународне класификације болести и сродних здравствених проблема (МКБ-10).(4) Сви субдурални хематоми, било акутни или хронични, у МКБ-10 систему класификују се искључиво као трауматски или нетрауматски, без узимања у обзир хроничности.(4) Због тога се ХСДХ-и неретко сврставају насумично у обе категорије, што онемогућава њихово прецизно праћење у административним базама података.

Имајући у виду значај овог стања у клиничкој пракси и истраживањима, неопходан је консензус око тога шта појам „хронични субдурални хематом“ заиста подразумева те да се званично прихвати као самосталан ентитет. Уобичајено, овај појам се односи на лезију која се споро развија и састоји се од крви, продуката разградње крви и цереброспиналне течности. Таква лезија може, али не мора, бити последица мање трауме главе. Полако еволуирајући хематом може изазвати компресивни ефекат (прил. прев. *mass effect*, енг.) на мозак и налази се у новоформираном субдуралном простору, између дуре матер и арахноиде. У овом раду, под појмом „хронични субдурални хематом“ подразумева се управо ова дефиниција.

Постоји просечан латентни период од неколико недеља, па чак и месеци, пре него што се ХСДХ манифестује прогресивним симптомима као што су: главобоља, промене у понашању и когницији, акутна конфузија, поремећај хода, слабост екстремитета, поспаност или кома. Такође су описани и афазија, колапс, епи-напади, уринарна инконтиненција, поремећај вида и повраћање.

Позната је да ХСДХ има јасну предилекцију према мушком полу у односу на жене са приближним односом од 2:1 и доминантно погађа старију популацију.(1, 5-8) Према доступним подацима, инциденција се кретала у распону од 1,7 до 31,2 случајева на 100.000 становника годишње до 2000. године, док се од тада бележи пораст на 20,6 до чак 79,6 случајева на 100.000 становника годишње.(9) Доступност компјутеризоване томографије (КТ) свакако доприноси лакшој и чешћој дијагностици, али значајан утицај има и пораст броја старијих пацијената који редовно користе антиромбоцитну или антикоагулантну терапију чија примена се може компликовати настанком ХСДХ.

У складу са прогнозама Уједињених нација из 2015. године, очекује се да ће се популација старија од 60 година удвостручити до 2050. године, што ће додатно утицати на пораст учесталости ХСДХ-а.(10)

Иако представља једно од најчешћих стања у свакодневной неуролошкој и неурохируршкој пракси, патофизиолошки механизми настанка ХСДХ-а и даље нису у потпуности разјашњени. Још од 19. века постоје различити ставови у погледу његовог настанка. Вирхов је 1857. године описао „*pachimeningitis hemoragica*“ и „*pachimeningitis chronica*“, који настају у унутрашњој мембрани дуре, и сматрао да је запаљенски процес кључан у настанку ове лезије. Године 1914. Тротер је изнео другачију теорију – да се ради о прогресивном венском крварењу трауматске етиологије, без учешћа инфламације.(11, 12)

Разумевање ових механизма представља кључни корак ка проналажењу адекватних терапијских мера и унапређењу лечења.

1.3. Анатомија можданица и појам субдуралног простора

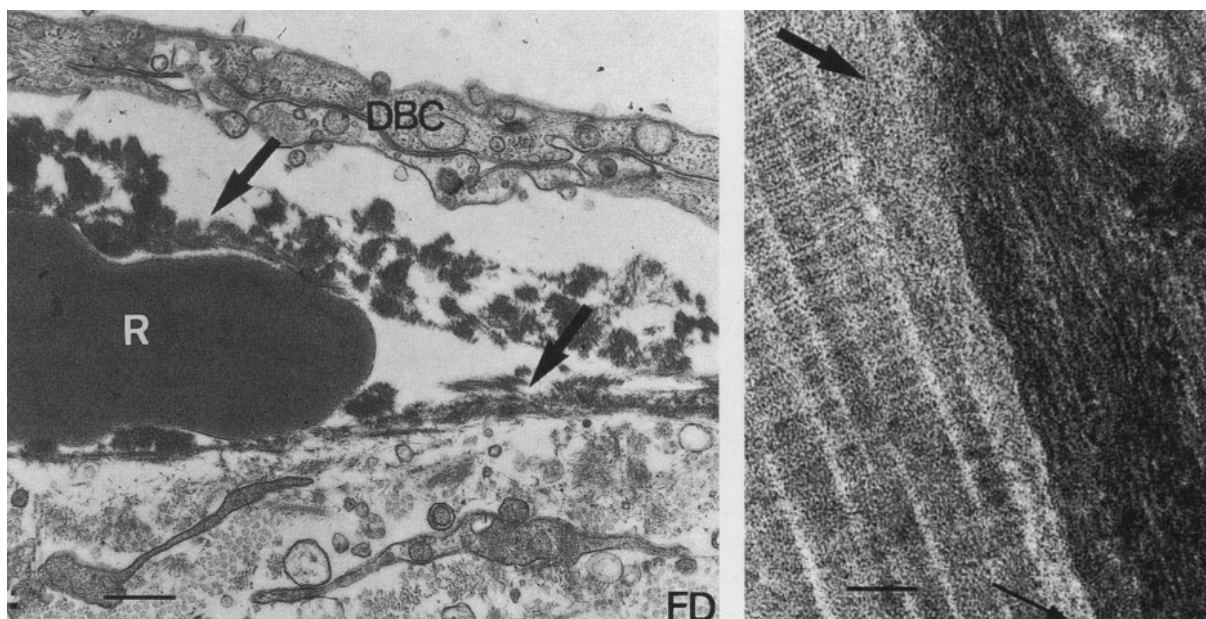
За разумевање патофизиологије ХСДХ-а неопходно је познавање анатомије можданица. Можданице су опне које граде омотаче централног нервних система, смештеног у лобањи или кичменом каналу. Има их три: 1) спољна или тврда можданица (*dura mater*), 2) средња или паучинаста можданица (*arachnoidea*), и 3) унутрашња или судовна можданица (*pia mater*).

Pia mater је у непосредном контакту са површином мождане коре и прати све њене жлебове и вијуге. *Arachnoidea*, која се налази непосредно изнад, окружује мозак и садржи цереброспиналну течност (ликвор), који има заштитну и метаболичку улогу. *Dura mater* је најспољашњи и најчвршћи слој, сачињен од фиброзног везивног ткива, који одваја мозак од унутрашње стране лобање.

У нормалним физиолошким условима, дура и арахноидна мембрана су у тесном контакту. Међутим, њихова морфолошка организација омогућава њихово раздвајање у патолошким околностима.(13, 14) Управо такав механизам омогућава формирање потенцијалног субдуралног простора, у којем се код ХСДХ развијају нове мембране које обухватају крв и течност. У неким случајевима, уместо крви, у субдуралном простору може доћи до акумулације цереброспиналне течности, што доводи до формирања субдуралног хигрома (*subdural hygroma*). Реч је о колекцији ликвора или ликвору сличне течности између дуре и арахноиде, без присуства крви, која се често јавља након трауме, хируршких процедура или код пацијената са церебралном атрофијом. Иако се клинички сматра бенигнјом лезијом у односу на хематом, субдурални хигром може представљати претходну фазу у патогенези ХСДХ.(2)

Још 1946. године, *Inglis* је извршио хистолошку анализу унутрашње површине тог простора и описао посебну врсту модификованих везивоткивних ћелија. Ове ћелије имају две основне функције: способност фагоцитозе и могућност трансформације у фиброцелуларно везивно ткиво, што представља основу за развој фиброзних мембрана које окружују ХСДХ.(15) Касније студије су ове ћелије означиле као "*dural border cells*" (eng.) - ћелије граничне зоне дуре, потврђујући њихову улогу у стварању субдуралних мембрана (Слика 1.2).(16)

Ћелије граничне зоне дуре налазе се у слоју дебљине око 8 μm на унутрашњој површини дуре у контакту са арахноидеом. Оне формирају прелазну зону између колагенизованог фиброзног дела дуре и спољног слоја арахноиде. Ћелије граничне зоне имају издужене, неправилне и испреплетане цитоплазматске наставке, а између њих се налазе бројни екстрацелуларни простори испуњени нефибриларним аморфним материјалом. Ове ћелије показују мало специјализованих ћелијских веза, а унутар овог слоја нема колагенских или еластичних влакана. При одвајању дуре и арахноиде (на пример, током хируршке процедуре или као последица патолошког процеса), управо овај слој представља зону склону руптури (Слика 1.2).(13)



Слика 1.2. Микроскопска анализа зоне између *dura mater* и *arachnoidea mater* након њиховог раздвајања. (лево) Фиброзни део дуре (**FD**) је одвојен од подлежућег слоја ћелија граничне зоне (**DBC**). На месту раздвајања видљив је екстрацелуларни филаментозни материјал високе електронске густине (велике стрелице), еритроцит (**R**). (десно) Ћелије граничне зоне (**DBC**) остале у континуитету са фиброзном дуром. Приказ зоне прелаза са присуством филаментозног материјала (велика стрелица), који је локално организован у структуре сличне базалној ламини (мала стрелица).
Преузето и адаптирано из: Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat.* 1996 Oct;189(Pt 2):417–430.

Електронмикроскопски је показано да се у зони прелаза између фиброзног дела дуре и слоја граничних ћелија често налази филаментозни материјал средње електронске густине, а у случајевима где гранични слој недостаје, ћелије арахноиде долазе у директан контакт са фиброзном тврдом можданицом. Ове морфолошке карактеристике указују на то да је гранични слој ћелија слаба тачка у структури можданица и представља кључну анатомску основу за настанак субдуралног простора.(13)

Иако потенцијални субдурални простор постоји код сваког мозга, ризик од његовог формирања је највећи код старије популације, што објашњава старосну дистрибуцију пацијената са ХСДХ-ом. Један од основних фактора је церебрална атрофија, која се уобичајено јавља током процеса старења.(17) Са атрофијом мозга долази до његовог смањења запремине и повлачења од унутрашње стране лобање, што може довести до тензије на ћелије граничне зоне дуре и повећане вероватноће њиховог раздвајања - чак и након минималне трауме или наглог покрета главе. Физичка дестабилизација ове зоне представља иницијални стимулус за формирање субдуралних мембрана.

Један од новијих прегледних радова на ову тему поставио је тезу да се ХСДХ не може развити у одсуству претходно формираног, субдуралног простора капацитета карактеристичног за атрофичан мозак.(18) Аутори су предложили редефинисање ХСДХ-а као дегенеративне, а не трауматске болести.

Неколико студија је процењивало степен церебралне атрофије на почетним КТ снимцима након повреде главе пацијената који су касније развили ХСДХ. Јеонг и сарадници су показали да је индекс атрофије мозга (волумен ликвора као проценат укупног интракранијалног волумена) значајно виши у овој групи пацијената у поређењу са старосно упареним контролама.(19) Друге две студије(20, 21) показале су да је дубина субдуралног простора (мерена од мождане коре до унутрашње површине лобање) значајно већа у групи која је касније развила ХСДХ. Међутим, ниједна студија(22) није нашла статистички значајну повезаност између параметара церебралне атрофије и формирања хематома.

Иако је церебрална атрофија важан фактор ризика за развој ХСДХ-а, она сама по себи није довољна за настанак болести. Да је то случај, већи број старијих особа би развио хематом, а с обзиром на прогресивну природу атрофије, очекивало би се да ХСДХ буде рекурентна и перзистентна болест. У пракси, међутим, већина ХСДХ се повлачи након адекватног лечења, а касни рецидиви су ретки.

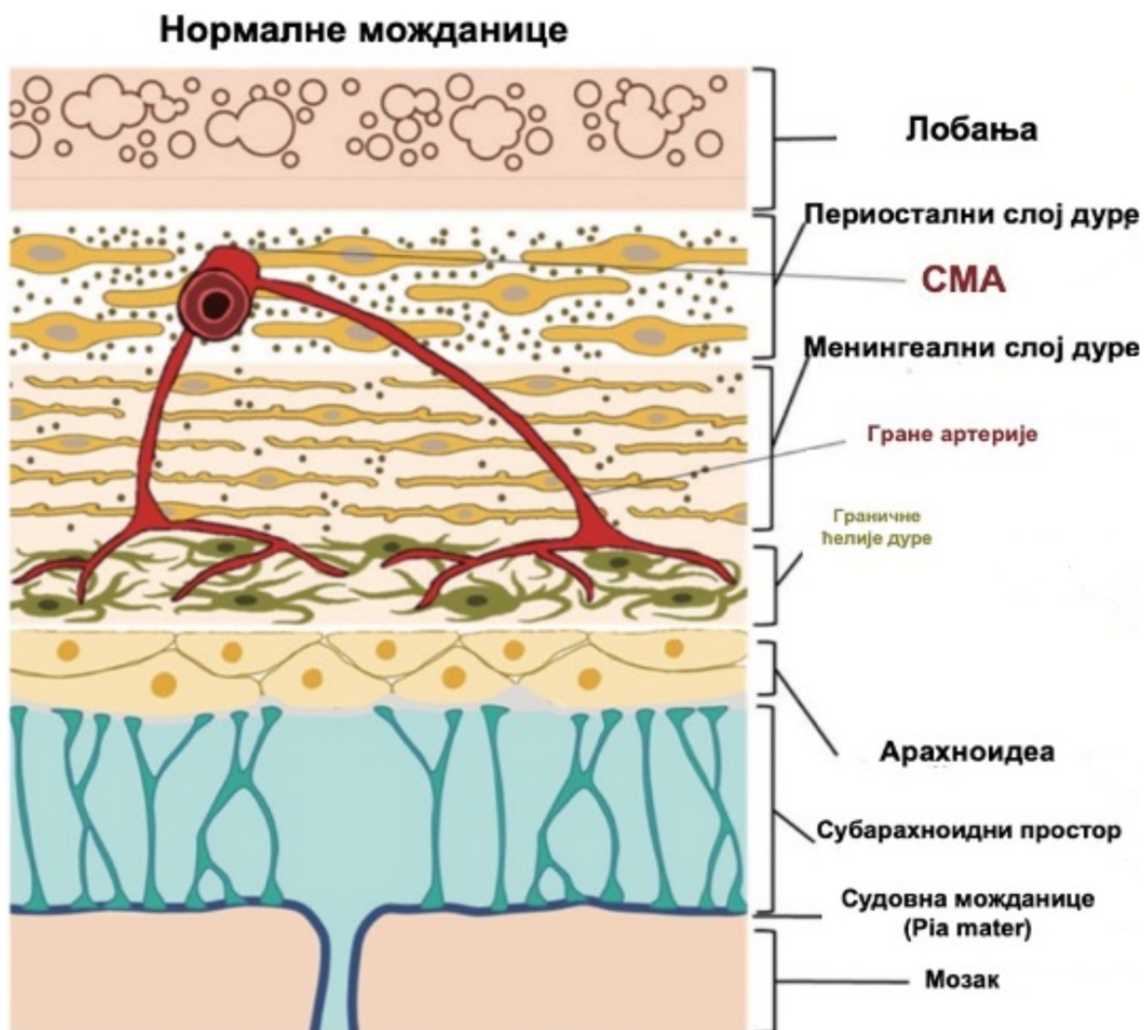
1.4. Патофизиологија хроничног субдуралног хематома

1.4.1. Улога трауме у настанку ХСДХ-а

Како је већ претходно поменуто, бројни аутори подржавају теорију да је патогенеза ХСДХ-а искључиво последица трауме, са руптуром мостних вена (прил.прев, *bridging*, eng.) које се простиру кроз дуру при уласку у венске синусе.(23) Ову теорију подржавају докази који указују на повећану рањивост ових вена управо у субдуралном простору, где је васкуларни зид тањи и мање подржан (Слика 1.3).(24)

Међутим, овај механизам је све више подвргнут критици. Наиме, чак и у случају спорог венског крварења, очекивало би се да до клиничке манифестације дође у року од неколико сати до неколико дана. Насупрот томе, бројне студије показују да просечно време које протекне од повреде до појаве симптома код ХСДХ-а износи од четири до седам недеља.(8) Поред тога, само око 60% пацијената са ХСДХ-ом пријављује недавну трауму, а примећени распоред крви преко церебралних конвекситета није у складу са извором крварења ограниченим само на медијално постављене премошћујуће вене.(25)

Такође, иако неки ХСДХ-и могу садржати жаришта акутног крварења, већина представља једноличан, хомоген хиподензитет на КТ - што није у складу са моделом континуираног венског крварења, који би, теоријски, оставио хипердензне слојеве у свим фазама хематома (Слика 1.6).



Слика 1.3. Приказ слоја ћелија на граници дуре укључених у формирање хроничног субдуралног хематома. СМА- средња менингеална артерија Прилагођено према: Kim H, Choi Y, Lee Y, Won J-K, Lee SH, Suh M, et al. Neovascularization in Outer Membrane of Chronic Subdural Hematoma: A Rationale for Middle Meningeal Artery Embolization. *J Korean Neurosurg Soc.* 2024;67(2):146-57.

Ипак, ово не значи да акутно венско крварење није укључено у барем неке случајеве. Повреде са високом акцелерацијом могу довести до руптуре прелазних вена и брзе акумулације крви — резултујући акутним субдуралним хематомом (АСДХ).⁽²⁶⁾ Иако се и АСДХ и ХСДХ налазе у истом анатомском простору, АСДХ настаје као последица трауме, са брзом акумулацијом крви, често праћене дубоком комом и високом смртношћу. Демографски, разлике су изражене: само 4% АСДХ јавља се код особа старијих од 60 година, док је дистрибуција ХСДХ код чак 88% особа у том узрасту.⁽²⁷⁾

Постоји, међутим, преклапање између ова два ентитета. Један део АСДХ случајева, нарочито код пацијената који се лече конзервативно (неоперативно), може се трансформисати у ХСДХ. Ово се нарочито односи на старије пацијенте код којих је хематом мали или код којих је опште стање контраиндикација за хируршку интервенцију. Због изражене церебралне атрофије, ови пацијенти могу толерисати и релативно велике АСДХ-е са ограниченим неуролошким испадима. У овим случајевима, АСДХ може током неколико недеља до неколико месеци еволуирати у ХСДХ, иако се често спонтано ресорбује.^(18, 22, 28-31)

Учесталост трансформације АСДХ у ХСДХ знатно варира у литератури, што најчешће зависи од критеријума укључивања пацијената у клиничким студијама. У једној студији, Ли и сарадници пратили су 177 пацијената са АСДХ-ом лечених конзервативно, од којих је 9% развило ХСДХ у року од 3 месеца.(22) Насупрот томе, Лавив је у популацији са просечном старашћу 77,5 година описао трансформацију у чак 45% случајева.(31) Остале студије описују стопу трансформације између 18% и 21%.(32, 33)

Неки фактори ризика за трансформацију укључују већи АСДХ (АСДХ > 10 mm, односно АСДХ који узрокује значајнији *mass* ефекат у виду померања средишњих структура > 5 mm код пацијената код којих није индиковано иницијално оперативно лечење због других разлога(22)) и дужу резолуцију хематома.(34) Инглис је још 1946. године показао да присуство крви у субдуралном простору може стимулисати пролиферацију ћелија граничне зоне дуре што објашњава настанак фиброзних мембрана код ХСДХ-а. Ипак, бројне студије на животињама показале су да само присуство крви није довољно за настанак хроничног хематома - што указује да морају постојати и други фактори.(25)

Истовремено, само мали број ХСДХ-а потиче од АСДХ-а, што је у супротности са ранијим уверењем да сваки ХСДХ настаје као последица акутног хематома. Новија истраживања која прате пацијенте од тренутка повреде уз помоћ раног КТ снимања показују да је само мали проценат ХСДХ-а претходно био АСДХ.(35)

Други патофизиолошки пут који се разматра је трансформација **субдуралних хигрома** (СДГ) у ХСДХ. СДГ се често јавља код старијих особа након трауме, чак и у одсуству крварења. У неким случајевима, овакви хигроми прелазе у ХСДХ током неколико недеља.(36) Просечно време развоја од СДГ-а до ХСДХ-а износи 7–8 недеља, а фактори ризика су мушки пол и билатерални хигроми.(36) Позитиван прогностички знак у вези са прогресијом је и дифузно згушњавање можданих опни на радиолошком налазу магнетном резонансом (МР) .(35)

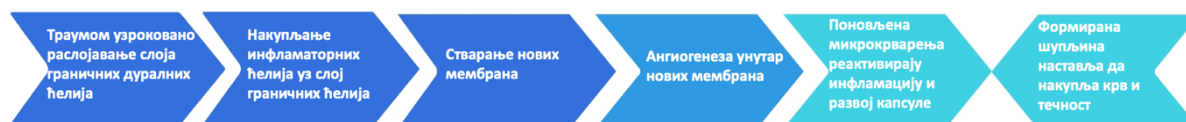
Иако је $\beta 2$ протеин, као веома специфичан маркер цереброспиналне течности, био присутан у субдуралном садржају у 93–94 % пацијената са ХСДХ-ом, $\beta 2$ -трансферин је откривен само у око 24 % узорка. Ова разлика указује да ликвор може допринети садржају хематома, али с обзиром на нисак процент $\beta 2$ -трансферина, мешање са плазматским протеинима оставља отворена питања о пореклу течности.(37, 38)

У целини, савремена истраживања доводе у питање примарно трауматски модел настанка ХСДХ-а. Иако траума, АСДХ и СДГ несумњиво имају улогу у одређеном проценту случајева, њихова улога није универзална, и мора се сагледати у ширем контексту дегенеративних, инфламаторних и васкуларних фактора, што ће бити даље анализирано у наредним поглављима.

1.4.2. Улога инфламације и васкуларних фактора у настанку ХСДХ-а

ХСДХ се све више препознаје као инфламаторно васкуларно обољење, а не трауматска повреда. Иако старост, церебрална атрофија, траума и антикоагулантна терапија играју улогу у настанку ХСДХ-а, заједнички крак ових патофизиолошких путева јесте инфламација.(5) Неомембране, које се формирају у субдуралном простору након одвајања тврде и паучинасте можданице, представљају извор инфламаторне активности и дају ново светло на механизам перзистирања и раста хематома.(38)

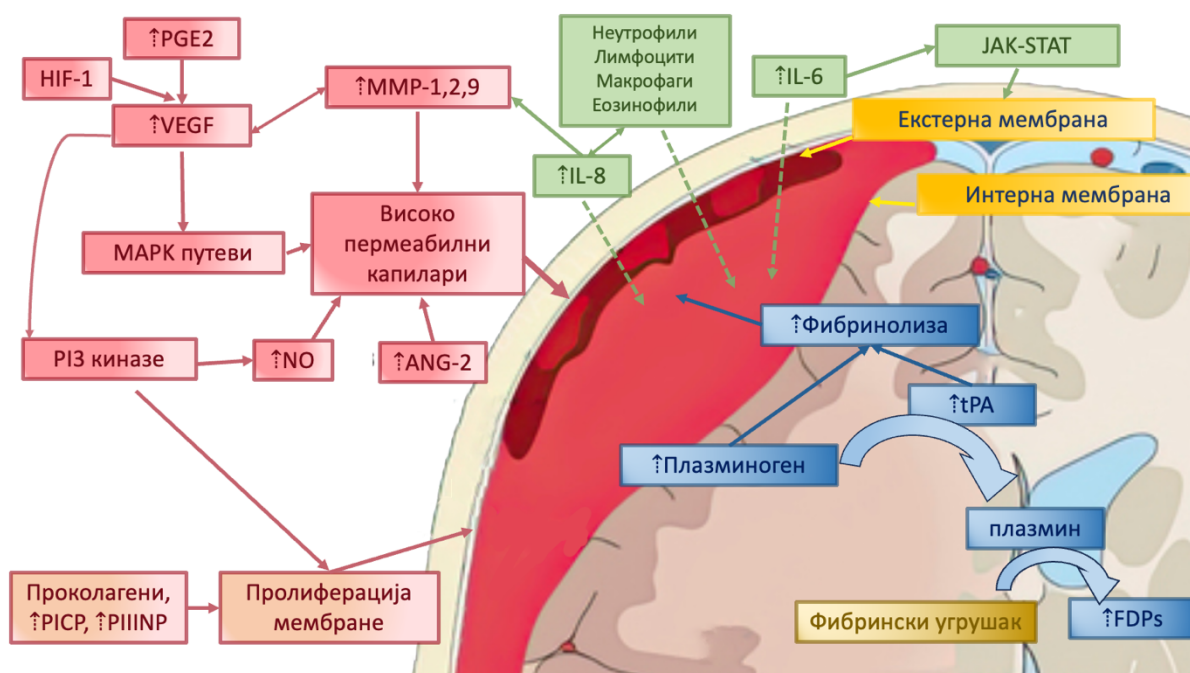
Ћелије граничне зоне дуре почињу да пролиферишу и формирају две неомембране - интерну и екстерну. Интерна мембрана, која лежи уз арахноидеу, садржи пре свега фибробласте и колаген, али је у погледу инфламаторне активности релативно инертна. Насупрот томе, екстерна мембрана, ближа дури, представља активни хистопатолошки ентитет- богата је фибробластима, колагенским влакнима, као и инфламаторним ћелијама: неутрофилима, лимфоцитима и макрофагама. Ова мембрана садржи бројне новоформиране капиларе танких зидова са повишеном пермеабилношћу и недовољно развијеном базалном мембраном- што омогућава ексудацију серума, протеина и крвних елемената у субдурални простор чиме се улази у ”зачарани круг” развоја ХСДХ (Слика 1.4).(39, 40)



Слика 1.4. Циклус ХСДХ-приказани су на дијаграму патофизиолошки процеси у патогенези ХСДХ-а. Прилагођено према Lepić, М. Т. (2021). *Procena biofizičke i patofiziološke modifikacije u hirurškom lečenju hroničnih subduralnih hematoma (Doctoral dissertation, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet.*

Ангиогенеза унутар ових мембрана игра кључну улогу у патогенези. Утврђена је прекомерна експресија ангиопоетина-2 и васкулатни ендотелни фактор раста (VEGF), који поспешују формирање крхких, порозних крвних судова са повећаном пермеабилношћу. Концентрације VEGF-а у течности ХСДХ-а могу бити и више од двадесет пута веће у односу на серум, што наглашава његов патофизиолошки значај. Извори VEGF-а нису у потпуности разјашњени: он може потицати од инфилтрирајућих неутрофила и макрофага, као и од ендотелних ћелија унутар мембрана. Механизми дејства VEGF-а обухватају активацију више сигналних путева, укључујући MAPK каскаду (*Ras-Raf-MEK-ERK, p38, JNK*), као и PI3K-Akt пут, који регулише продукцију азот-оксида, пролиферацију ендотела и пропустљивост судова. Њихова активација у ендотелним ћелијама и фибробластима екстерне мембране доводи до поремећаја међућелијских веза и формирања пропустљивих нових капилара, што директно доприноси микрохеморагијама и прогресији ХСДХ-а. Уједно је показано да виши нивои експресије VEGF-а у екстерној мембрани корелирају са већим ризиком од рецидива хематома.

Са VEGF-ом су блиско повезани и други регулаторни фактори. Простагландин E2 (PGE2), чија синтеза зависи од циклооксигеназе 2 (COX-2), стимулише VEGF експресију и налази се у повишеним концентрацијама у садржају ХСДХ-а, при чему расте с протоком времена од трауме.(21,45) Хипоксијом-индуковани фактор 1α (HIF-1α), кључни транскрипциони фактор у одговору на хипоксију, такође регулише VEGF и VEGF-R експресију; позитивно је детектован у мембранама ХСДХ-а, што додатно повезује процесе хипоксије и неоангиогенезе (Слика 1.5).(5, 41, 42)



Слика 1.5. Илустративни приказ каскаде молекула повезаних са формирањем ХСДХ-а, укључујући регрутовање инфламаторних ћелија (зелено), неоангиогенезу патолошких крвних судова (црвено), процесе који подржавају формирање мембрана (наранџасто) и фибринолизу која подстиче даља крварења (плаво). Скраћенице: **Ang** – ангиопоетин, **FDPs** – продукти разградње фибрина/фибриногена, **HIF** – хипоксијом-индуковани фактор, **IL** – интерлеукин, **JAK-STAT** – Janus киназа–сигнални трансдуктор и активатор транскрипције, **MAPK** – митоген-активисана протеин киназа, **MMP** – матриксна металопротеиназа, **NO** – азот-оксид, **PGE** – простагландин E, **PI3-Akt** – фосфатидилинозитол 3-киназа–серин/треонин киназа, **PICP** – проколаген тип 1, **PIINP** – проколаген тип 3, **tPA** – ткивни активатор плазминогена, **VEGF** – васкуларни ендотелни фактор раста. Прилагођено према Edlmann E. et al., Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. J Neuroinflammation. 2017 May 30;14(1):108.

Ови медијатори, иначе укључени у процесе неуроваскуларне пермеабилности, могу објаснити тенденцију ХСДХ-а да прогредира. Улога VEGF-а је, пак, парадоксална- иако има проангиогену и потенцијално проинфламаторну функцију, он истовремено учествује у процесима зарастања, неуропротекције и неурогенезе, као и у опоравку након трауматске повреде мозга.(43) Међу цитокинима и инфламаторним медијаторима који су идентификовани у садржају ХСДХ-а, налазе се и фактори попут интерлеукина 6 (IL-6), фактор туморске некрозе алфа (TNF-α), као и β2 протеин, што указује на сложену интеракцију инфламације, ангиогенезе и крварења.(5, 14, 16, 24, 32, 44, 45) С обзиром на централну улогу неоангиогенезе у настанку и перзистирању хематома, развијају се и терапијски приступи усмерени на смањење васкуларне активности. У том контексту, посебно се истичу интервентне неурорадиолошке процедуре, као што је емболизација средње менингеалне артерије, која доводи до редукције крвотока ка патолошким неомембранама и њиховим крхким капиларима. Ова терапијска процедура биће детаљније објашњена у наредним поглављима.

Кључна улога припада и поремећеном балансу између коагулације и фибринолизе. У садржају ХСДХ-а често се налазе повишени нивои фибрин-деградационих продуката, што указује на активну фибринолизу и перзистентно микро-крварење. Фактори попут ткивног активатора плазминогена и тромбомодулина, присутни у васкуларним зидовима екстерне мембране, могу поспешивати овај процес. Паралелно, вишак колагена у односу на његову разградњу води ка континуираном формирању неомембрана.(5, 32, 38)

Ове инфламаторно активне мембране такође еволуирају у такозване "ожиљне" мембране, што је повезано са ширим хематомима и хипердензитетом на КТ. Хематоми који садрже акутне или субакутне компоненте, показују најбржи раст, што подржава теорију да зрелост мембрана корелира са интензитетом хеморагије и инфламације.

Интересантно је да се управо инфламаторни механизми, укључујући хиперфибринолизу, разматрају као терапијски циљ. Неколико малих студија је испитивало ефекат локалне апликације ткивног активатора плазминогена у субдурални простор како би се побољшала евакуација хематома. Иако обећавајућ, овакав приступ захтева даље испитивање због кратког полуживота лекова и ограниченог броја испитаника.(5, 46-48) У каснијем тексту ће бити више речи о интервентним неурорадиолошким процедурама које као терапијски циљ имају смањење протока у крвним судовима из којих ће патолошким процесима доћи до неоангиогенезе, која је једна од патофизиолошких основа у настанку ХСДХ.

1.5. Клиничка слика

Клиничка слика ХСДХ-а одражава компресивни ефекат на мождани паренхим и поремећену церебралну циркулацију. Више студија је показало да уклањање хематома може довести до функционалног опоравка компримованих делова мозга, што указује на могућност функционалне реституције, те да није дошло до трајног оштећења ткива.(49-51) Типично се развија латентно време након трауме - често тривијалне и неспомињане, након чега следи симптоматски период трајања од неколико недеља до неколико месеци, када компензаторни механизми више не могу да одрже нормалан интракранијални притисак.(52) Клинички налаз укључује многобројне симптоме и знаке: главобољу, слабост (често хемипарезу или сензорне испаде), говорне поремећаје, поремећај стања свести, конфузност, поремећаје памћења, као и конвулзије.(49)

Слабост екстремитета (хемипареза) се јавља у значајном проценту случајева, а конвулзије- најчешће фокалне- забележене су у 10–20 % пацијената. Поремећаји свести јављају се у до 15 % случајева, док је хернијација ретка (< 2 %). Пацијенти могу бити у потпуности асимптоматски, при чему се хематом открива случајно, што се према литератури бележи код мање од 1 % случајева.(53)

ХСДХ се може манифестовати и као екстрапирамидални синдром - паркинсонизам - услед компресије базалних ганглија; хируршка евакуација обично доводи до потпуног опоравка.(54) Постоје ретки извештаји у којима се ХСДХ презентује кроз деменцијалне симптоме, кататонију, сфинктерне сметње или блефароспазам, као и кроз поремећаје типа парепарезе праћене неуролошким поремећајима рада бешике и црева.(55) Психијатријски и когнитивни поремећаји, укључујући конфузност и поремећаје менталног статуса, могу бити међу првим симптомима, често отежавајући диференцијалну дијагнозу са примарним менталним стањима.(56)

Фактори ризика који су конзистентно идентификовани укључују: мушки пол, старост преко 65 година, злоупотребу алкохола, употребу антикоагулантне/антиагрегационе терапије, коагулационе поремећаје, дијализу и присуства анамнестичког податка у вези са траумом главе- чак и тривијалне.(56)

1.5.1. Клиничка евалуација

Употреба валидираних клиничких скала представља суштински елемент у савременој неурохируршкој пракси, јер омогућава објективно праћење стања пацијента, процену тежине симптома и вредновање ефеката терапије. Ово је нарочито важно у студијама које, као што је ова, настоје да утврде утицај различитих клиничких и лабораторијских фактора на ток болести и исход лечења код пацијената са ХСДХ-ом.

Код пацијената са ХСДХ-ом примењују се различите скале које се генерално користе за процену неуролошких стања, као и специфичне скале прилагођене овој дијагнози. Међу њима се издваја Марквалдерова скала (*Markwalder grading scale*), коју су 1983. године увели Марквалдер и сарадници као инструмент за класификацију тежине клиничке презентације код пацијената са ХСДХ-ом, узимајући у обзир ментални статус и присуство неуролошког дефицита (табела 1).(23, 57)

Табела 1.1. **Оцена тежине хроничног субдуралног хематома према Марквалдеру**
Адаптирано према: Markwalder, T.M., Steinsiepe, K.F., Rohner, M., Reichenbach, W. и Markwalder, H., 1981. *The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. Journal of Neurosurgery*, 55(3), стр. 390–396.

Градус	Опис
0	Неуролошки очуван
1	Будан и оријентисан; благи симптоми као што су главобоља; одсутан или благ неуролошки дефицит, као што је асиметрија рефлекса
2	Поспан или дезоријентисан са променљивим неуролошким дефицитом, као што је хемипареза
3	Сопорозан, али адекватно реагује на болне надражаје; тешки фокални знаци, као што је хемиплегија
4	Пацијент у коми, без моторног одговора на болне надражаје; децеребрациони или декортикациони положај

Поред Марквалдерове скале, широко се користе и следеће:

- **Глазговска кома скала (*Glasgow Coma Scale – GCS*)**, која процењује ниво свести на основу вербалног одговора, отварања очију и моторичке реакције
- **Глазговска скала исхода (*Glasgow Outcome Scale – GOS*)**, која оцењује функционални статус пацијента након повреде мозга и има пет нивоа исхода, од смрти до благог оштећења без значајних последица
- **Модификована Ранкин скала (*Modified Rankin Scale – mRS*)**, која процењује степен инвалидитета и функционалне зависности након можданих удара и неурохируршких стања

Табела 1.2. Модификована Ранкин скала (Modified Rankin Scale – mRS), прилагођено према Sandroni et al. (2021). *Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive Care Medicine.*

Градус	Степен инвалидитета
0	Без симптома
1	Нема значајног инвалидитета. Постоје неки симптоми, али особа је способна да обавља све уобичајене активности.
2	Благи инвалидитет. Способан да обавља свакодневне активности без помоћи, али није у стању да настави претходне активности.
3	Умерени инвалидитет. Потребна је помоћ, неспособан да самостално хода без асистенције.
4	Умерено тежак инвалидитет. Потребна је помоћ у задовољавању основних телесних потреба, неспособан да хода без асистенције.
5	Тежак инвалидитет. Неспособан да задовољи сопствене телесне потребе без сталне помоћи, потребна нега и пажња. Инконтинентан.
6	Смрт

Табела 1.3. Глазговска скала исхода (GOS-Glasgow Outcome Score). Модификовано према: Jennett B, Bond M. *Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet. 1975 Mar 1. 1(7905):480-4.*

Оцена	Исход
1	Смрт
2	Вегетативно стање – пацијент је будан, али без свести о себи и околини; одсуство сврсисходне активности.
3	Тежак инвалидитет – пацијент свестан, али потпуно зависан од туђе помоћи у свакодневним активностима
4	Умерен инвалидитет – пацијент самосталан, али са инвалидитетом који ограничава активности или радну способност
5	Добар опоравак – пацијент се враћа уобичајеним активностима, уз могуће минималне симптоме или дефиците

Важно је нагласити да, за разлику од пацијената са акутним неуротраумама, код оболелих од ХСДХ-а често долази до брзог побољшања након хируршке интервенције, што омогућава рану процену исхода, већ у првом постоперативном месецу. Ипак, због високог степена коморбидитета и хроничности болести код старије популације, као и могућности касних компликација, сматра се оправданим вршити финалну евалуацију исхода након дванаест месеци од интервенције.

Упркос бројним предностима, до данас не постоји универзална скала специфична за ХСДХ која би обухватила све аспекте болести — клиничке, когнитивне, неурорадиолошке и функционалне. Истраживања су у току и усмерена су ка развоју комбинованих мултимодалних скала, које би пружиле свеобухватнију и тачнију процену исхода лечења у овој специфичној популацији

1.6. Радиолошка дијагностика и класификација ХСДХ-а

КТ и МР представљају најважније дијагностичке методе у процени ХСДХ-а. Због шире доступности и брзине извођења, КТ се и даље сматра стандардном методом у иницијалној дијагностици. Ипак, МР омогућава прецизније сагледавање особина и унутрашње структуре самог хематома.(20, 58)

Имајући у виду да је ХСДХ хетерогено обољење, његове радиолошке карактеристике варирају у зависности од типа хематома, што се може уочити и на КТ и на МР. ХСДХ се обично локализује на можданим конвекситетима, при чему може бити једностран или обостран. Обострани хематоми се јављају у приближно 9 до 22% случајева.(59, 60)

Вреди напоменути да је код деце ХСДХ најчешће присутан са обостраном локализацијом.(61) Према појединим литературним подацима, постоји благо учесталија појава хематома на левој можданој хемисфери.(59) Постављена је хипотеза да се ова појава може објаснити тиме што је код приближно 95% популације доминантна лева хемисфера, што може довести до израженије клиничке симптоматологије.(42) Такође се разматра могућност да је ова појава повезана са доминацијом у дренажи преко трансверзалног синуса, иако, таква повезаност до сада није била потврђена у квалитетнијим истраживањима.(42)

1.6.1. Компјутеризована томографија (КТ)

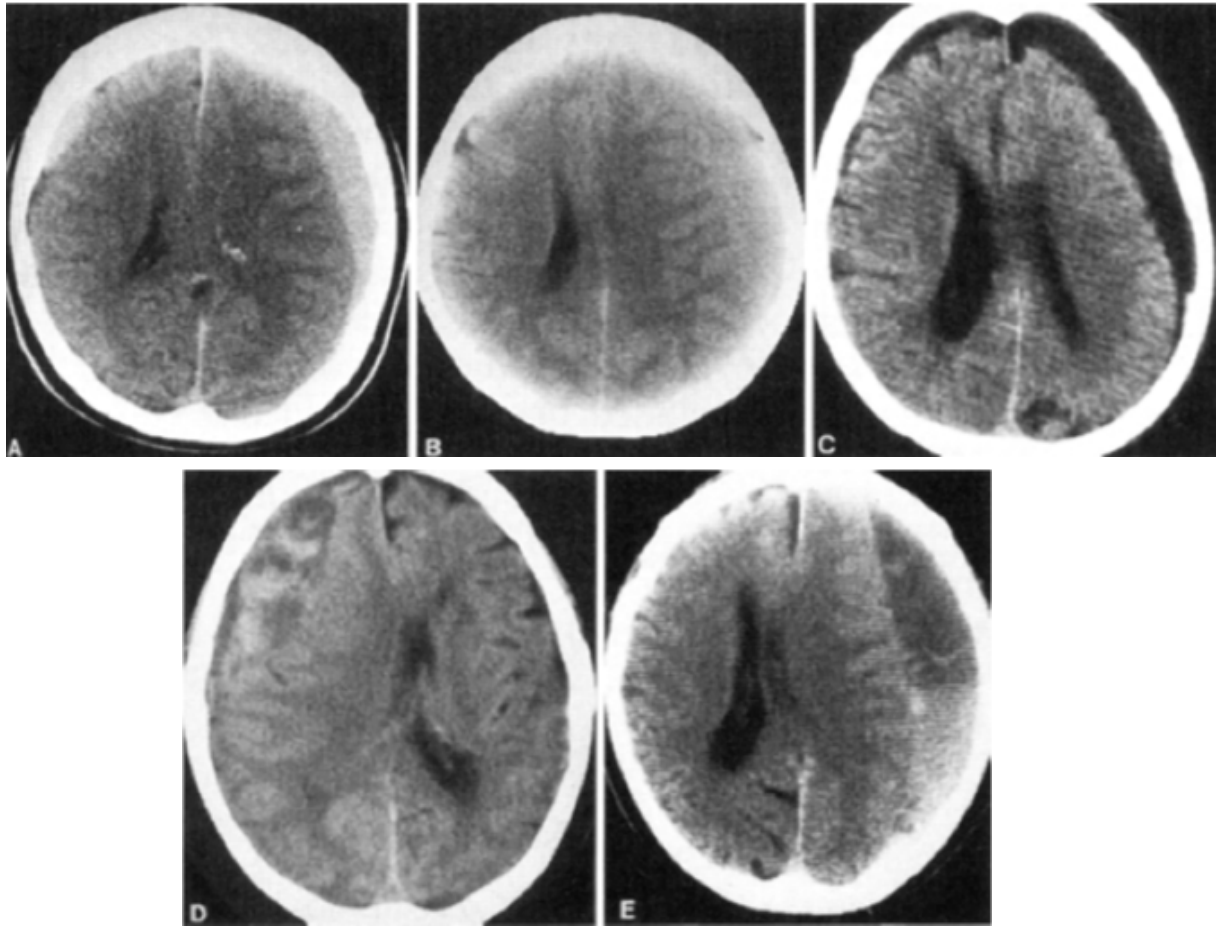
КТ омогућава процену облика, дебљине, волумена, локализације и густине хематома, као и његовог ефекта на околне мождане структуре (нпр. померање средишње линије, компресија комора). Визуелизација хематома на КТ заснива се на разлици у рентгенској апсорпцији између крви и ликвора, односно између течног и организованог садржаја. Густина хематома се изражава у Хаунсфилдовим (*Hounsfield*) јединицама (ХЈ) и варира у зависности од старости крви, присуства фибрина, протеина, ликвора и степена фибринолизе.

У акутној фази, свежи угрушци богати хемоглобином по правилу показују повишену густину у ХЈ-ма док се у субакутној и хроничној фази због разградње хемоглобина, хематом постепено разређује и добија изо- или нискодензитетни изглед. Додатни фактори као што су повремена рекрварења, организованост садржаја или вишеслојна структура могу довести до хетерогеног изгледа на снимку, што чини основу за различите радиолошке класификације.

Прву класификацију ХСДХ на основу КТ-а предложио је Номура са сарадницима, који је хематоме поделили на пет типова према дензитету сигнала: високодензитетни, изодензитетни, нискодензитетни, мешовити и слојевити тип.(62)

Ова класификација није само морфолошка, већ носи и значајне патофизиолошке импликације. Номура и сарадници су испитивали однос између изгледа хематома на КТ-у и параметара као што су количина поновног крварења, као и коагулантна и фибринолитичка активност унутар хематомске шупљине:

- **Слојевити тип** се повезује са обимним *свежим крварењем и израженом хиперфибринолитичком активношћу*, што га чини клинички агресивним и потенцијално повезаним са наглим погоршањем неуролошког стања. Саито и сарадници су показали да је у овом типу повишен ниво комплекса плазмин–2-плазмин инхибитора, што додатно указује на изражену фибринолизу.(63)
- **Мешовити тип** такође показује значајно поновно крварење, али уз *високу коагулантну и нижу фибринолитичку активност* у односу на слојевити тип. Ово указује да се унутар хематома формирају свежи угрушци, често видљиви као хипердензне зоне на КТ-и, али са мањом склоношћу ка даљој фибринолизи. Крварења могу настајати услед повећаног интракранијалног притиска, лабилног крвног притиска или крхкости новоформираних капиlara у хематомској мембрани.
- **Нискодензитетни тип** показује *низак ниво и коагулације и фибринолизе*, уз мању склоност ка поновном крварењу. Уједно, овај тип се најчешће спонтано повлачи без потребе за оперативним лечењем. Смањење дебљине хематома праћено је и смањењем фибринолитичке активности.
- **Изодензитетни тип** се повезује *интермедијерном фибринолитичком активношћу* између нискодензитетног и слојевитог типа. Према подацима из литературе, изодензитет се често јавља у каснијим фазама еволуције хематома и обично не пролази спонтано. Код овог типа, равнотежа између коагулације и фибринолизе делује стабилно, што објашњава релативну клиничку неактивност.
- **Високодензитетни тип** одговара акутној или субакутној фази крварења и на КТ-у се испољава као јасно хипердензна колекција. Овај тип најчешће указује на свеже крварење унутар већ постојећег хематома или на брзо акумулирану крв. Патофизиолошки, карактерише га доминација коагулације уз присуство свежих угрушака, али са мањим степеном фибринолитичке активности у односу на слојевити или мешовити тип. Клинички, високодензитетни хематоми имају већу вероватноћу брзог пораста запремине и развоја симптома повишеног интракранијалног притиска, те захтевају пажљиво праћење и чешће хируршко лечење у односу на нискодензитетни или изодензитетни тип.



Слика 1.6. КТ снимци који приказују пет типова хроничног субдуралног хематома према густини садржаја: (А) високодензитетни хематом, (В) изодензитетни хематом, (С) нискодензитетни хематом, (D) мешовити хематом, (Е) слојевити хематом. Ове запажања указују да КТ изглед хематома може бити значајан индиректни показатељ биолошке активности и клиничког понашања хематома, што може бити од користи у планирању лечења и процени прогнозе пацијента. Прилагођено према: Nomura S. et al, Characterization of local hyperfibrinolysis in chronic subdural hematomas by SDS-PAGE and immunoblot. *Journal of Neurosurgery*. 1994;81(6):910-913

Другу класификацију ХСДХ-а према унутрашњој архитектури предложио је Накагучи и сарадници(64). Ова класификација идентификује **четири морфолошка типа** ХСДХ на основу изгледа хематомске шупљине на КТ-у (Слика 1.6):

- **Хомогени тип,**
- **Ламинарни тип,**
- **Септирани тип,**
- **Трабекуларни тип.**

Ова класификација одражава природни ток еволуције ХСДХ-а и може послужити као индиректни показатељ фазе болести, ризика од поновног крварења и потенцијалне стопе рецидива.(64)

Према Накагучију, пре формирања правог хематома често се јавља СДГ (фаза хигрома). Када хигром потраје више недеља, долази до миграције запаљенских ћелија из дуралне граничне зоне и формирања спољашње фиброзне мембране, чиме се поставља основа за развој ХСДХ-а.

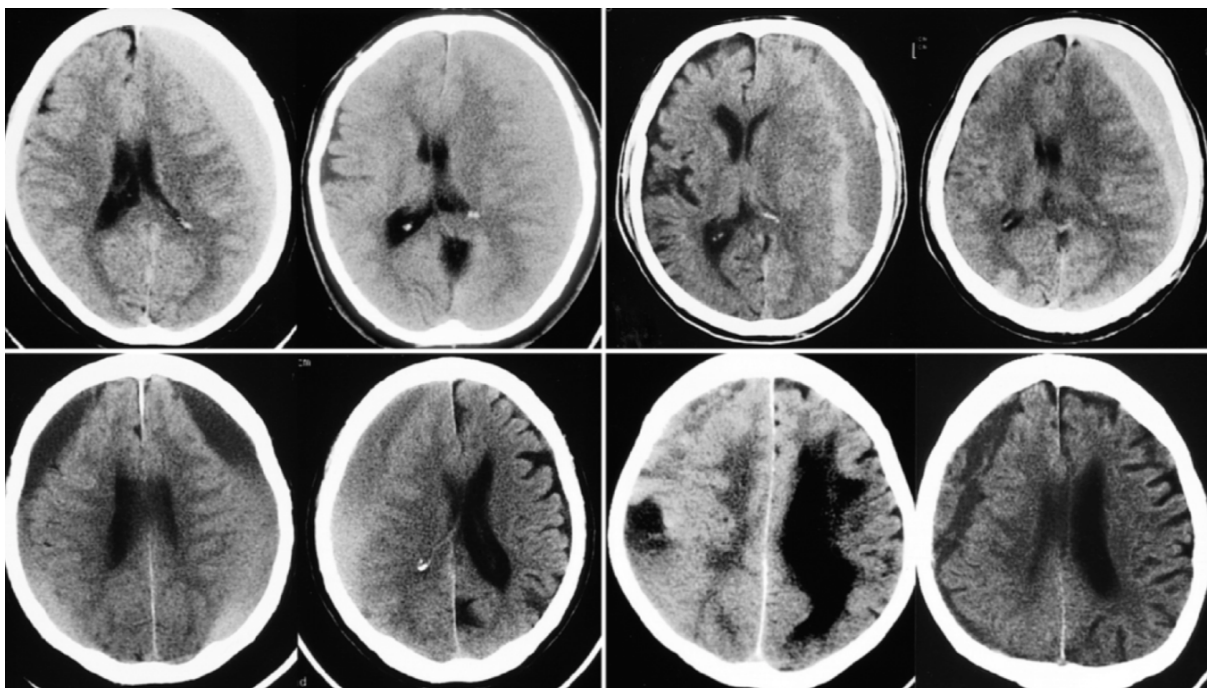
Следећи тип је означен као **хомогени тип** У овој фази јављају се унутрашња и спољашња мембрана око хематома. Формирају се нови капилари из средње менингеалне артерије (СМА), што доводи до васкуларне конгестије и микрокрварења. Према Номури и сарадницима, у овој фази постоји умерено крварење, уз одржану равнотежу између коагулације и фибринолизе. На КТ се овај тип види као уједначена густина, која може бити ниска, изодензитетна или висока.

Подтип хомогеног хематома је **ламинарни тип**. Карактерише га танак слој високе густине дуж унутрашње мембране, који представља свеже крварење. Овај тип има вишу стопу рецидива (до 19%) у односу на чисто хомогени тип, што указује на већу неоваскуларизацију и клиничку активност хематома.

Градациони подтип представља прелазну фазу између хомогеног и септираног типа – садржај није потпуно слојевит, али није ни уједначен. Блага кретања главе могу довести до делимичне хомогенизације садржаја. Иако је ређи, може довести до рецидива и захтева праћење.

Како болест напредује, долази до изражене фибринолизе, што доводи до раздвајања компоненти хематома – на гушћу (угрушавајућу) и ређу (ликворолику) фазу. На КТ-у се види јасна граница између њих. Овај тип је означен као **септирани тип** има највећи ризик од рецидива (до 36%) и показује високу хиперфибринолитичку активност, као и високу тенденцију ка поновном крварењу.

У каснијој фази долази до фиброзе и формирања густих септи, које деле шупљину на више преграда. Хематом постепено губи густину и прелази у течност налик ликвору жућкасте боје. Ово је резолутивна фаза, означена као **трабекуларни тип** у којој је рецидив практично одсутан. Често није потребна интензивна иригација током операције. Симптоми у овој фази могу бити последица компресије мозга, а не активног крварења.



Слика 1.7. Компјутеризоване томографске снимке који приказују класификацију ХСДХ према њиховој унутрашњој архитектури. **Горњи леви угао:** хомогени тип **Горњи десни угао:** ламинарни тип (стопа поновног пуњења 19%, стопа ресорпције 14%). **Доњи леви угао:** септираани тип. **Доњи десни угао:** трабекуларни тип. Напомена: Прилагођено према Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95(2):256–62.

Иако мешовити тип по класификацији Номуре делује као јединствен ентитет на КТ, због присуства зона различите густине- каснија, детаљнија класификација по Накагучију и сарадницима показује да овај изглед може одговарати двома патофизиолошки и прогностички различитим фазама: ламинарном и трабекуларном типу.

Наиме, ламинарни тип, упркос томе што се манифестује као танак хипердензитетни слој дуж унутрашње мембране, представља ранију и активнију фазу болести, са повећаном неоваскуларизацијом, већим ризиком од поновног крварења и значајно вишом стопом рецидива. Са друге стране, трабекуларни тип, који такође може деловати хетерогено на КТ-и, представља каснију, инволутивну фазу, у којој се хематом фрагментира, смањује и има нула посто стопу рецидива.(64)

У том смислу, мешовити изглед на КТ не сме се посматрати као коначна дијагностичка категорија, већ као полазна тачка. Потребно је проценити дубљу унутрашњу архитектуру хематома и клиничку слику да би се разликовале ове две фазе. Управо зато се класификација Накагучија сматра супериорнијом, јер омогућава прогностичку стратификацију пацијената и индивидуализацију терапије и праћења.

1.6.2. Магнетна резонанца

Све више студија указује на значај МР-е у одређеним клиничким сценаријима, захваљујући њеној већој осетљивости у приказу унутрашњих структура хематома и диференцијацији садржаја лезије, иако КТ остаје златни стандард.

Једна од најважнијих предности МР-а је што може да пружи детаљнији приказ слојева, псеудомембрана и рекварења, као и да идентификује инфективни или комплексни садржај, што често није могуће КТ. МР је нарочито корисна код билатералних субакутних хематома без померања средишње линије. У оваквим случајевима, Т1 секвенце омогућавају лаку визуализацију субакутних хематома због карактеристике хиперинтензног приказа.

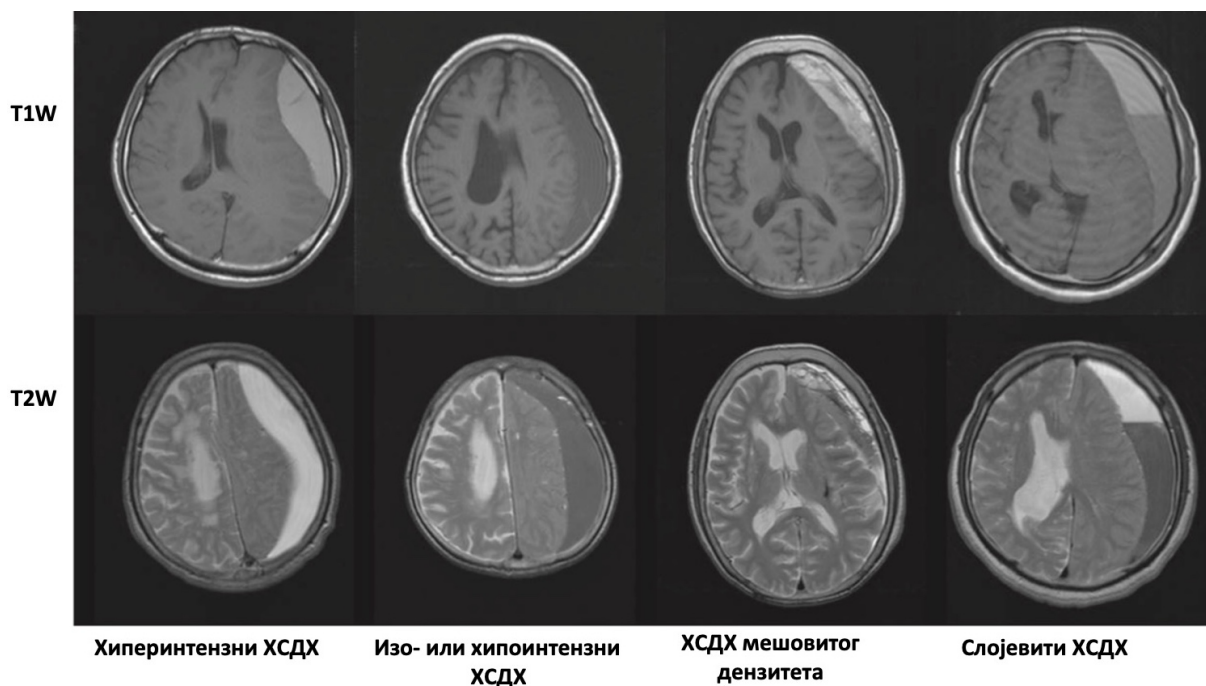
Физичка основа МР сигнала у хематомима лежи у присуству хемоглобина и његових разградних производа, који се временом мењају у зависности од фазе крварења:

- У хиперакутној и акутној фази, хематоми су изоинтензни због оксихемоглобина и деоксихемоглобина, који немају магнетни момент.
- У субакутној фази, долази до стварања метхемоглобина, који је парамагнетан и доводи до хиперинтензитета на Т1, што објашњава њихову јасну визуализацију.
- У хроничним фазама формирају се феритин и хемосидерин, који такође утичу на сигнал, али имају другачији изглед и распоред.

У студији Каловини и сарадника, МР је коришћена као алат за процену степена организованости хематома пре операције. На основу налаза мултилобуларне, мултислојне или чврсте структуре хематома, уместо стандардне “bugt-hole” трепанације примењена је краниотомија са проширеном мембранектомијом, што је резултирало стопом рецидива од само 6%.(65)

Goto и сарадници(66) су на основу изгледа на T1 и T2 секвенцама класификовали ХСДХ на (Слика 1.8):

- хиперинтензне,
- изо- или хипоинтензне,
- мешовите,
- и слојевите лезије.



Слика 1.8. **Класификација хематома на основу налаза МР-а.** Хематоми који показују уједначену хиперинтензитет у односу на сиву масу класификовани су као хиперинтензивна група на T1 и T2 пондерисаним секвенцама. Хематоми са уједначеним изо- или хипоинтензитетом у односу на сиву масу класификовани су као изо/хипоинтензивна група. Хематоми који показују дифузну хетерогеност у сигналу класификовани су као група мешовитог интензитета. Хематоми са израженим нивоом течности различите сигналне јачине класификовани су као група са слојевитим интензитетом. Прилагођено према: Goto H, Ishikawa O, Nomura M, Tanaka K, Nomura S, Maeda K. Magnetic resonance imaging findings predict the recurrence of chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(2):173–8.

Показано је да изо- и хипоинтензни хематоми на T1 секвенцама имају знатно већу стопу рецидива (18.2%) у поређењу са хиперинтензним хематомима.(67)

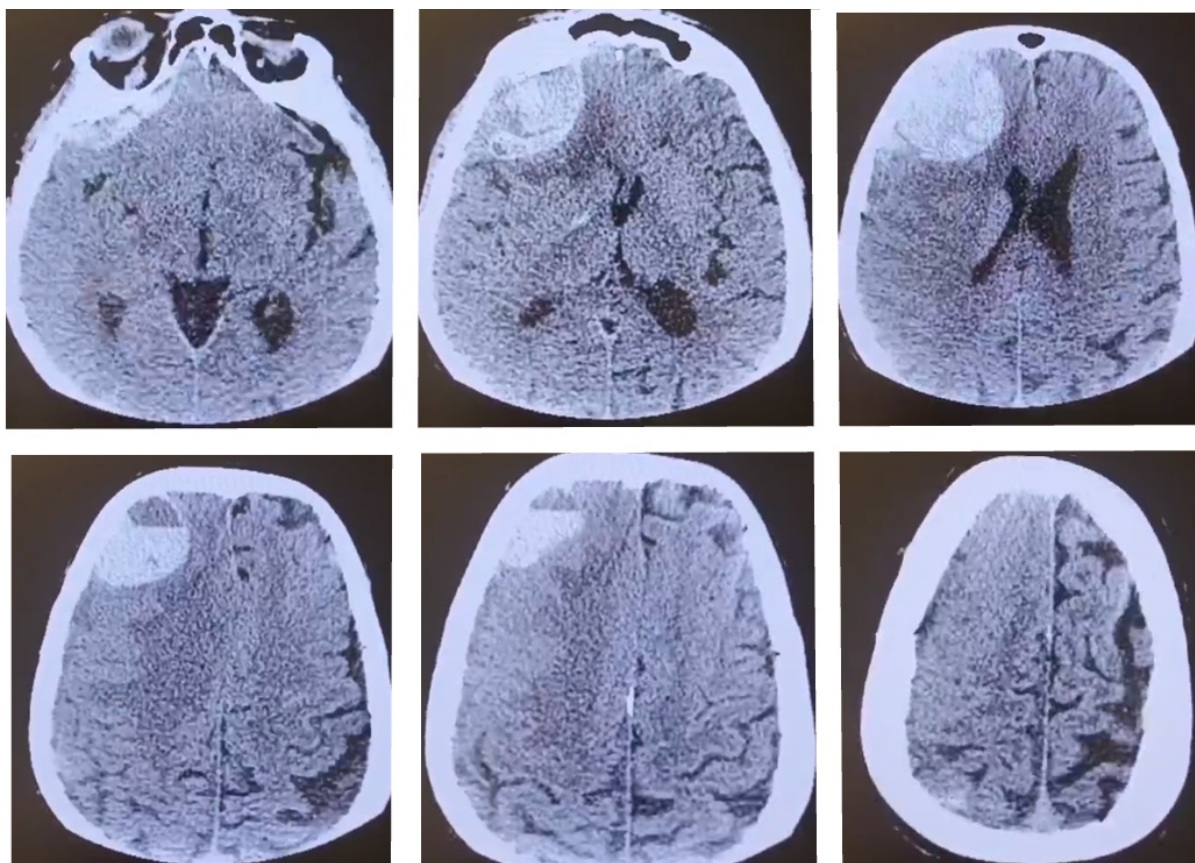
Слично томе, Тсутсуми и сарадници су утврдили да хематоми без високог сигнала на T1 секвенци (односно они који не садрже метхемоглобин) имају вишу стопу поновног крварења (11,6%) и већу тенденцију ка рецидиву након “burr-hole” трепанације.(67)

МР се такође показала корисном у процени нехеморагичних повреда, као што су контузије и дифузне аксонске повреде, што је значајно за процену исхода код пацијената са коморбидитетима и комплексном траумом.(66)

1.6.3. Акутни у хроничном субдурални хематом

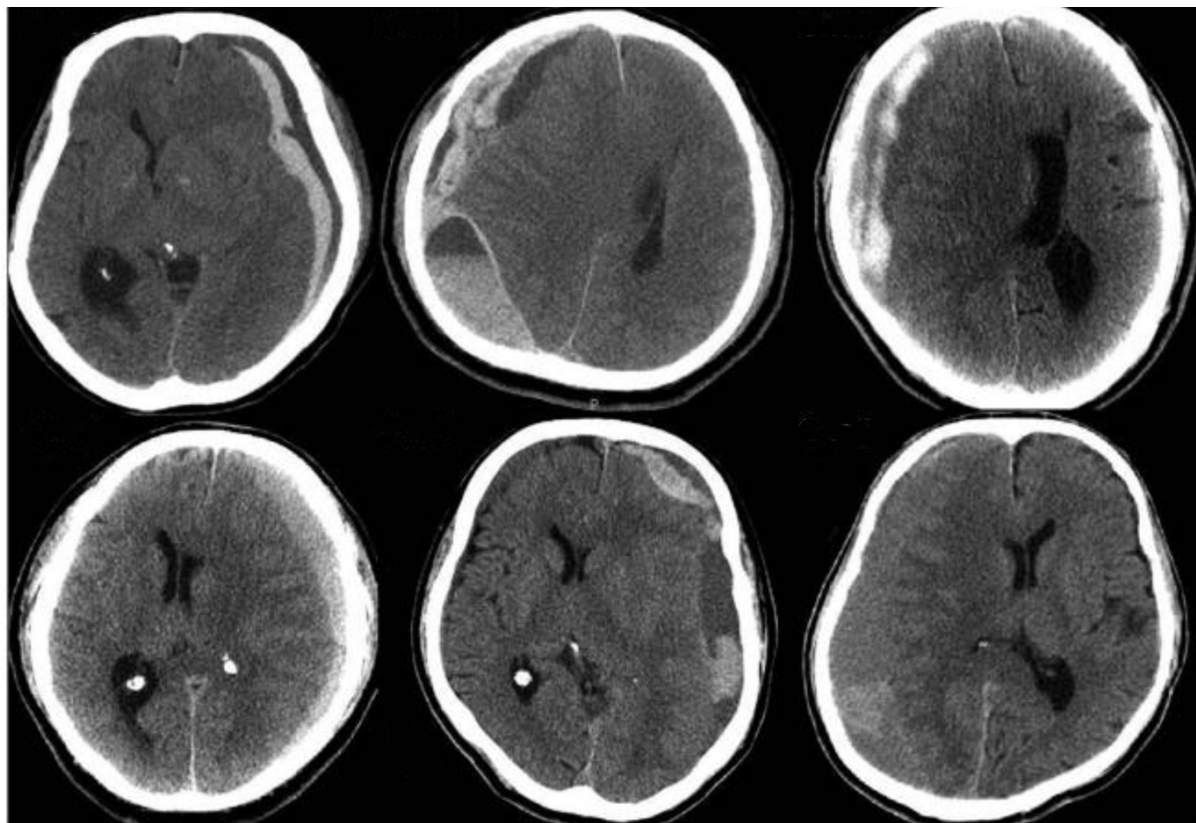
Посебан клиничко–радиолошки ентитет у оквиру ХСДХ-а представља тзв. акутни у хроничном хематому (прил прев: *Acute on chronic SDH, eng*), који има изузетан значај у неурохируршкој пракси. Овде се разматра у оквиру поглавља о радиолошкој дијагностици јер управо специфичан изглед на КТ-у и МР-у омогућава његово разликовање од правог акутног субдуралног хематома, Разлика је кључна за правилно тумачење налаза, будући да прогноза и оптимални терапијски приступ код овог облика знатно одступају од истог за акутни субдурални хематом.

ХСДХ је по својој природи динамична и хетерогена лезија, па морфологија садржаја није увек уједначена. Хетерогеност може настати услед одложене разградње хемоглобина, што зависи од различитих ендогених и егзогених фактора, или услед поновљених крварења из руптурисаних премошћујућих (прил.прев: *bridging, eng*) вена или капсуларних мембрана. Унутар већ формираног хроничног хематома могу се наћи свежи крвни елементи, а у ретким случајевима и компоненте у све три фазе разградње крви. Сличан изглед може имати и субдурални хигром са хеморагичним примесам из крхких неоваскуларних структура. Додатно, продор ликвора у хематомску шупљину може још више повећати хетерогеност радиолошке слике.



Слика 1.9. Преоперативни снимци пацијенткиње са поремећајем стања свести по типу сопора, са парезом n.oculomotorius-a, левостраном хемипарезом и неурорадиолошки верификованим атипичним „Acute on chronic“ ХСДХ која је касније оперисана мањом кружном остеопластичном краниотомијом. Постоперативно одличан и потпун неуролошки опоравак.

Радиолошка презентација може бити једнострани или билатерална, мада су једнострани облици чешћи. На нативном КТ-у овај тип најчешће се манифестује као полумесечаста субдурална колекција са гравитационо зависним хематокритним раслојавањем: хипердензни слојеви свежих крвних продуката уочавају се ка постериорној страни, док се супериорно налази ликвификовани хронични садржај. Хипердензне зоне акутног крварења обично имају неправилан, замућен руб и често су присутне у облику компактних угрушака унутар течног садржаја ХСДХ. Код колекција са септацијама хипердензне зоне могу бити распршене на више места, а у мултилокуларним колекцијама уочавају се џепови акутне крви, више течност-течност нивоа и локализовани хипердензни сегменти.



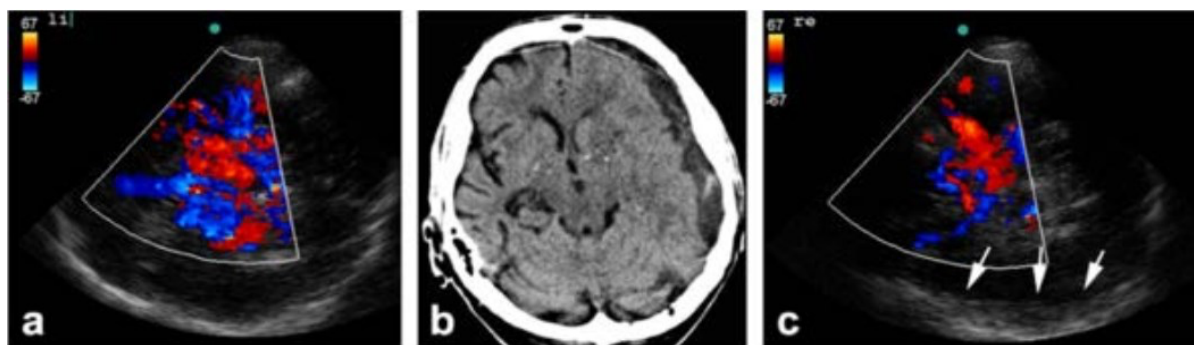
Слика 1.10. Преоперативни КТ снимци акутног у хроничном субдуралном хематому. Прилагођено према: Lee KS et al. Acute-on-Chronic Subdural Hematoma: Not Uncommon Events. J Korean Neurosurg Soc. 2011;50(6):512–516.

МР налаз приказује нивелацију хематокрита и преграђене просторе са свежим крвним елементима, слично КТ-у. Сигналне карактеристике су варијабилне, у зависности од степена разградње хемоглобина и организације крвних продуката различитих фаза. На *T1*- и *T2*- тежинским секвенцама сигнал је најчешће хетероген, на *FLAIR*-у доминира хиперинтензитет, док се на *GRE* и *SWI* секвенцама често уочава артефакт феномена цветања (прил превод, *blooming*, eng). Акутни и субакутни продукти крви често показују рестрикцију дифузије на *DWI* секвенцама, а фиброзна капсула и унутрашње септације након примене контраста на *T1W* сликама дају изражено појачање сигнала. (68, 69)

Како се клинички ток, хируршко збрињавање и прогноза овог облика значајно разликују од акутног субдуралног хематома, препознавање карактеристичног радиолошког налаза има пресудан значај за доношење одлука о лечењу ових пацијената.

1.6.4. Ултразвучни преглед код хроничног субдуралног хематома

Иако је ултразвук традиционално мање заступљен у дијагностици интракранијалних крварења код одраслих, у последњој деценији све више студија истражује његову примену код ХСДХ-а. Најчешће се користи транстемпорална транскранијална сонографија, која омогућава неинвазивну процену хематома преоперативно, постоперативно, али и током саме хируршке интервенције. Према доступним подацима, ова метода у дијагностици ХСДХ-а постиже задовољавајућу осетљивост и специфичност, са пријављеним степеном поузданости од око 80%.(70)



Слика 1.11.Левострани ХСДХ код пацијента старије доби. (а) транскранијална сонографија изведена 30 минута након почетка сензорне афације показује патент који је напустио артерију церебри медију и комплетан Вилисов полигон. (б) КТ лобање показује ХСДХ, и транскранијална колор дуплекс сонографија са десне стране открива СДХ на контралатералној хемисфери у Б-моду (стрелица). Прилагођено према: Herzberg M, Boy S, Hölscher T, Ertl M, Zimmermann M, Ittner K-P, et al. Prehospital stroke diagnostics based on neurological examination and transcranial ultrasound. Critical ultrasound journal. 2014;(71) .

Транскранијална доплер сонографија (ТКД) омогућава и процену хемодинамике. Код ХСДХ често се региструје умерено смањење средње брзине протока крви (Брзина церебралног протока крви (ЦПК), *прил.през CBFv-cerebral blood flow velocity*) у хемисфери испод хематома, праћено благим порастом пулсатилног индекса, што указује на делимичну компресију микроциркулације без израженог повишења интракранијалног притиска. Након хируршке евакуације хематома, уочава се значајно повећање ЦПК-а у лезираној хемисфери, док у контралатералној хемисфери промене обично нису значајне. Ово побољшање, које временски корелира са клиничким опоравком, вероватно доприноси постоперативној функционалној рехабилитацији. Смањење индекса пулсатилности након операције додатно указује на делимично поновно отварање затворене микроциркулације. Ипак, ТКД се не сматра довољно осетљивим као изоловани преоперативни скрининг алат, већ пре као корисна метода праћења након операције.(72)

Интраоперативни ултразвук кроз трепанациони отвор има значајну улогу у откривању и безбедном уклањању скривених крварења испод мембрана, које понекад нису уочљиве на преоперативном снимању. На стандардним отворима често је тешко разликовати мембранске слојеве, па хирурзи избегавају агресивне манипулације због ризика од оштећења арахноиде или кортикалних судова. Ултразвук омогућава прецизнију процену у реалном времену, што је нарочито корисно код хомогених, ламинарних и сепарираних типова хематома, чиме се смањује ризик од рецидива и убрзава реекспанзија мозга.(73)

У постоперативном периоду, ултразвук је користан за рану процену евентуалног резидуалног или рекурентног хематома, нарочито код пацијената са повећаним ризиком од рецидива. Такође, при праћењу ТКД-ом, необјашњене техничке потешкоће у приказивању базалних можданих артерија код пацијената са иницијално уредним налазом могу упућивати на присуство пнеумоцефалуса, што је важно у диференцијалној дијагностици.

1.7. Лечење ХСДХ-а

1.7.1. Конзервативно лечење ХСДХ-а

Иако не постоји јединствен став о оптималном приступу лечењу сваког пацијента са ХСДХ-ом, у пракси се најчешће примењују два основна приступа: посматрање код асимптоматских пацијената и хируршка евакуација код симптоматских. Студије високог квалитета показале су, међутим, да се конзервативна терапија не може користити као монотерапија, иако постоје ретки случајеви спонтане резолуције хематома (2,4–18%).(74, 75)

Хирургија се традиционално сматра првом линијом лечења и доказано је високо ефикасна у редукцији или елиминацији хематома. Ипак, рецидив се јавља код 27–33% пацијената, а укупна смртност након операције износи 24–32%, уз ризик од инфекција, крварења и епилептичких напада.(76) Ограничења хирушког приступа посебно су изражена код пацијената са тешким кардиопулмоналним обољењима, наследним поремећајима коагулације или активним инфекцијама. Због тога се све више пажње усмерава на адјувантне терапијске стратегије у превенцији рецидива, као што су фармаколошки агенси, емболизација средње СМА, али и хируршка оклузија СМА која је у појединим студијама показала охрабрујуће резултате. Ови нехируршки приступи, усмерени на сазревање крвних судова и модулацију инфламаторног одговора, имају потенцијал да допринесу резолуцији хематома и бољем неуролошком опоравку.

1.7.1.1. Дексаметазон

Дексаметазон је синтетски кортикостероид високог афинитета, први пут уведен у клиничку употребу 1958. године као снажан антиинфламаторни агенс.(77) Његово деловање заснива се на модулацији експресије гена, чиме се смањује транскрипција и синтеза проинфламаторних протеина и цитокина. Осим тога, овај лек утиче на процесе диференцијације различитих имуних ћелија, укључујући Т и Б лимфоците, дендритичне ћелије и макрофаге.

Иако је примарно развијен у сврху сузбијања инфламације, у неурохирушкој пракси дексаметазон се најчешће примењује због израженог антиедематозног ефекта, посебно код можданих тумора, али и након трауматских или хеморагичних оштећења мозга.(77) Делује директно на ендотел крвних судова, смањујући његову пропустљивост и ограничавајући накупљање интерстицијалне течности (78-82). Поред тога, показано је да повећава експресију гена за оклудин – протеин који јача тесне везе између ендотелних ћелија крвно-мождане баријере, што додатно редукује пролаз инфламаторних ћелија и молекула у мождано ткиво.(77, 78, 83-85) Ови механизми теоретски би могли имати повољан ефекат и код крхке микроваскулатуре у мембранама ХСДХ-а, али специфична *in vitro* испитивања за ову патологију до сада нису спроведена.

Ипак, као и остали кортикостероиди, дексаметазон носи ризик озбиљних нежељених ефеката, нарочито код старијих особа које најчешће болују од ХСДХ-а. Могуће компликације обухватају повишење интраокуларног притиска, погоршање гликорегулације код дијабетичара, прогресију глаукома и појаву психијатријских поремећаја. Клиничка запажања код пацијената са тумором мозга показала су да се учесталост ових реакција смањује применом нижих доза (нпр. 4 mg дневно уместо 16 mg) и краћим трајањем терапије (мање од четири недеље).

Фармакокинетички профил дексаметазона одликује се високом биорасположивошћу (76–90%), значајном потентношћу и релативно кратким полувременом елиминације од око пет сати, док захваљујући његовом механизму дејства биолошки полуживот може достићи и 50 сати, обезбеђујући дуготрајан терапијски ефекат.(86)

Последњих година примена кортикостероида, а нарочито дексаметазона, добила је на популарности као могућа алтернатива хируршком лечењу ХСДХ-а. Патогенеза ХСДХ-а, описана у ранијим поглављима, подразумева значајну улогу инфламаторних и ангиогених медијатора као што су VEGF, који учествују у одржавању и прогресији хематома. Основна хипотеза је да кортикостероиди инхибицијом ових фактора могу редукovati или чак прекинути инфламацијом индуковану ангиогенезу, што би могло довести до смањења хематома и клиничког побољшања.(5, 82)

Ефикасност кортикостероида испитивана је у опсервационим студијама како као монотерапија, тако и као додатак хируршкој евакуацији.(87) Према већини аутора ранијих студија, кортикостероиди могу бити оправдан избор код пацијената код којих хируршки третман није изводљив.(81)

Delgado-Lopez и сарадници су, упоређујући конзервативно лечење кортикостероидима са хируршким, показали да је код две трећине пацијената из групе лечене дексаметазоном избегнута операција, при чему је повољан исход забележен код 96% у односу на 93% у хируршкој групи.(81) Сун и сарадници су у проспективној студији на 112 пацијената упоређивали четири приступа: само дексаметазон 4 mg четири пута дневно током 3 недеље, “burr-hole” дренажа уз постоперативне кортикостероиде, “burr-hole” дренажа без стероида и конзервативни третман без стероида.(88) Разлике у дужини хоспитализације, исходу и морталитету нису биле статистички значајне, а озбиљније нежељене реакције на терапију нису забележене.

Међутим, резултати првог великог мултицентричног рандомизованог испитивања *Hutchinson*-а и сарадника (*DEX-CSDH trial*) показали су супротно од претпоставке да би дексаметазон могао побољшати исход код симптоматских ХСДХ. У овој студији, 14-дневна терапија дексаметазоном са постепеним смањењем дозе довела је до нижег процента повољног исхода након шест месеци у односу на плацебо, при чему је 94% пацијената ипак било подвргнуто хируршкој евакуацији током праћења. Детаљна анализа ове прве велике мултицентричне студије о дексаметазону у оквиру стандардног лечења (укључујући хирургију) код ХСДХ показала је да је стопа неповољног исхода након шест месеци била већа у групи која је добијала дексаметазон (16,1%) него у контролној групи (плацебо) (9,7%), са апсолутним повећањем ризика од 6,4%. Ови резултати не подржавају рутинску примену дексаметазона као дела стандардне терапије због повезаности са штетним ефектима и неповољним исходом, и процену да примена није исплатива у односу на друге интервенције.(78)

Иако *DEX-CSDH* пружа снажне доказе против рутинске примене високодозног дексаметазона као иницијалне терапије, резултати о смањењу стопе рецидива остају релевантни.(5, 84, 89-92). Тиме се отвара простор за истраживање нискодозних режима дексаметазона као адјувантне терапије након дренаже код пацијената са високим ризиком од рецидива, што ће бити и централна хипотеза овог докторског рада.(93)

Истовремено, у току је више клиничких студија (*SUCRE, DECSA*) које имају за циљ да још поузданије и комплетније процене место стероида у лечењу ХСДХ.(94, 95) Иако постојећа истраживања показују охрабрујуће резултате у одабраним групама пацијената, оптимална доза, трајање терапије и идеалан профил пацијента за овакав вид лечења и даље остају недовољно дефинисани, а оправданост примене заснива се пре свега на патофизиолошким претпоставкама које треба потврдити великим проспективним рандомизованим студијама.

1.7.1.2. Транексаминска киселина

Транексаминска киселина (ТКА) је лек који се дуго користи у превенцији и смањењу крварења у различитим хируршким гранама, а њена ефикасност је вишеструко потврђена. Последњих година јавља се све веће интересовање за њену примену у конзервативном лечењу ХСДХ. Патофизиолошки механизми настанка и прогресије ХСДХ укључују фибринолитичку и коагулациону хиперактивност, што доприноси ликвефакцији и увећању хематома.

Механизам деловања ТКА-е заснива се на реверзибилном везивању за лизинска места на плазминогену, чиме се смањује активност плазмина и успорава фибринолиза. Поред тога, инхибирају се и упални процеси. На тај начин теоретски се прекида зачарани круг неомембранске ангиогенезе, поновног крварења, инфламације и повећане васкуларне пермеабилности, што омогућава постепену ресорпцију течности хематома унутар неомембрана.

Први охрабрујући клинички резултати добијени су у ретроспективној студији *Kageyama* и сарадника, у којој је 18 од 21 пацијента лечених монотерапијом ТКА-ом (750 mg дневно) постигло потпуну ресорпцију хематома без нежељених ефеката.(96) Сличне налазе пријавили су и Кути и сарадници у проспективној опсервационој студији на 27 благо симптоматских пацијената који су прихватили конзервативни приступ. Код свих је дошло до побољшања, без прогресије хематома или компликација током лечења.(97)

ТКА је испитивана и као додатак хируршком лечењу. У студији са 232 пацијента, упоређивани су исходи након “butt-hole” дренажа уз примену ТКА-е и традиционалног кинеског лека - Горей сан.(98) Иако није било значајне разлике у стопи рецидива, величина резидуалног хематома била је мања у групи која је добијала ТКА.

Ипак, упркос обећавајућим налазима из опсервационих студија, стварна улога ТКА-е у лечењу ХСДХ-а остаје недовољно дефинисана, посебно у погледу дугорочне безбедности и утицаја на ресорпцију хематома код пацијената са повећаним ризиком од тромбоемболизама и потребна су додатна велика клиничка испитивања пре него што се могу дати коначне препоруке за рутинску примену.(99)

1.7.1.3. Аторвастатин

Аторвастатин, инхибитор *HMG-CoA* редуктазе, поред хиполипемичког дејства показује и антиинфламаторна и проангиогена својства. Експериментални модели указују да ниска доза аторвастатина повећава експресију ангиопоетина-1 и васкуларног ендотелног фактора раста (*VEGF*) и истовремено смањује експресију матриксне металопротеиназе 9 (*ММР-9*) у везивном ткиву зида субдуралног хематома, што резултује већом васкуларном густином и зрелошћу крвних судова.(100)

Код ХСДХ-а, хронична инфламација доводи до оштећења ендотелне баријере и стварања патолошких, пропусних (*прил. прев leaky, eng*) крвних судова. Смањењем инфламације и убрзавањем ангиогенезе, аторвастатин може убрзати ресорпцију хематома и побољшати неуролошку функцију, потенцијално смањујући потребу за хирургијом.

Неколико клиничких испитивања подржава ову хипотезу. У проспективној студији Ванга и сарадника од 23 пацијента лечених конзервативно (20 mg дневно, 1–6 месеци), код 22 је забележено значајно смањење запремине хематома у првом месецу, без рецидива или озбиљних нежељених ефеката током трогодишњег праћења.(101) Рандомизовано, двоструко слепо, плацебо контролисано испитивање *Jianga* и сарадника показало је да је група са аторвастатином имала значајно смањење хематома, бољи клинички опоравак, квалитет живота и мању потребу за операцијом. У наставку, аутори су у другој фази показали супериорност комбинације аторвастатина и дексаметазона у односу на сам аторвастатин.(102)

Према досадашњим доказима, аторвастатин представља безбедну и потенцијално ефикасну опцију код асимптоматских или пацијената са благим симптомима код ХСДХ, али су неопходна додатна велика рандомизована испитивања ради дефинитивне процене његове улоге.(100-103)

1.7.1.4. Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (АКЕ)

Међу главним факторима настанка ХСДХ су прекомерна експресија фактора као што су ангиопоетин-2 и *VEGF* поспешује формирање крхких, незрелих и структурно нестабилних крвних судова унутар неомембрана (*детаљније описано у поглављу 1.5.2 Улога инфламације у патогенези*). Ови медијатори, иначе укључени у регулацију неуроваскуларне пермеабилности, доприносе екстравазацији течности и крви у субдурални простор, што може објаснити тенденцију ХСДХ да перзистира и прогредира.

Патофизиолошка основа деловања АКЕ инхибитора у овом контексту заснива се на њиховој способности да смање продукцију *VEGF*-а, чиме се теоретски ограничава ангиогенеза и васкуларна пермеабилност унутар неомембрана. Овим механизмом би се могло смањити стварање нових и незрелих крвних судова, редукovati екстравазација течности у субдурални простор и потенцијално умањити ризик од поновног крварења.

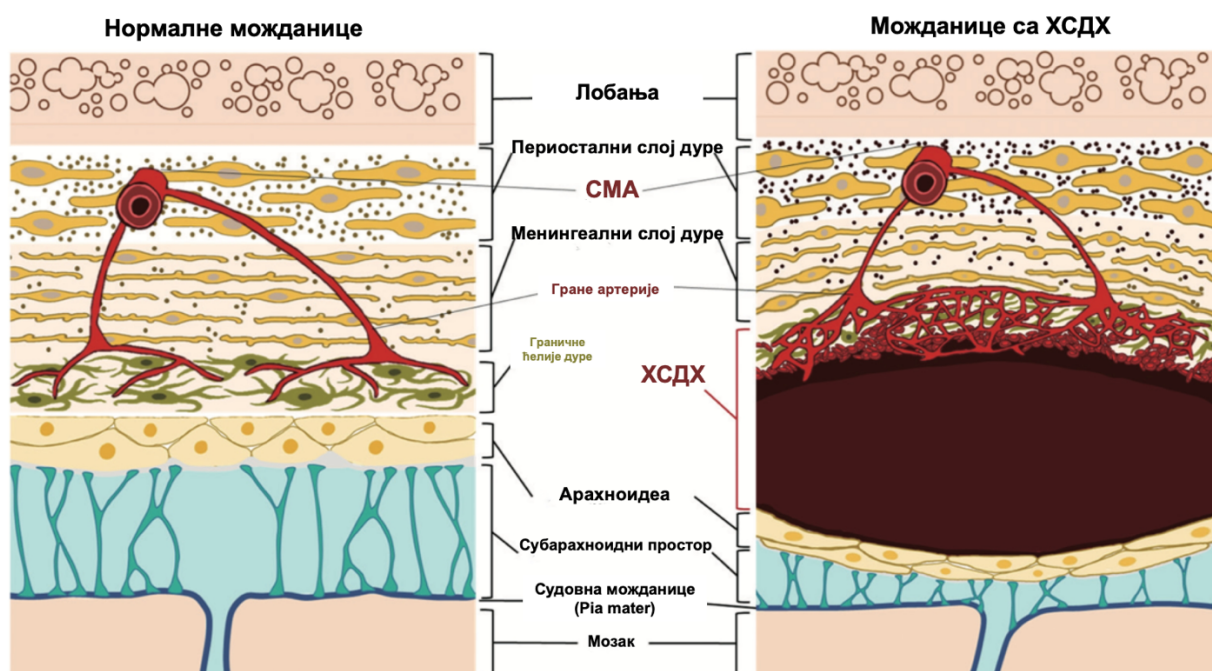
Клинички докази о улози АКЕ инхибитора у превенцији или лечењу ХСДХ-а су ограничени и контрадикторни. У студији Вигела и сарадника, пацијенти који су након хируршке дренаже користили АКЕ инхибиторе због хипертензије имали су мању стопу рецидива, што је тумачено као последица антиангиогеног ефекта.(104)

Насупрот томе, *Poulsen* и сарадници су у рандомизованом испитивању примене периндоприла након “burr-hole” дренаже показали да овај лек не смањује запремину резидуалног хематома нити ризик од рецидива.(105) Штавише, аутори су указали да повећање нивоа брадикинина током терапије АКЕ инхибиторима може довести до повећане васкуларне пермеабилности и екстравазације крви из неомембрана, што теоретски може погоршати клиничко стање.

На основу тренутно доступних података, улога АКЕ инхибитора у лечењу ХСДХ-а остаје нејасна. Иако постоји теоријска и експериментална подлога за њихову примену, недостатак конзистентних резултата и потенцијални нежељени ефекти онемогућавају да се АКЕ инхибитори у овом тренутку препоруче као стандардна адјувантна терапија уз хируршко лечење.

1.7.2. Интервентне процедуре - Емболизација средње менингеалне артерије (ЕСМА) у лечењу ХСДХ-а

Иако је хируршко лечење, укључујући “burr-hole” дренажу и краниотомију, златни стандард у терапији ХСДХ-а, чак и најуспешније серије случајева бележе релативно високу стопу рецидива, која се у просеку креће између 10% и 30%.(29, 35, 106, 107)

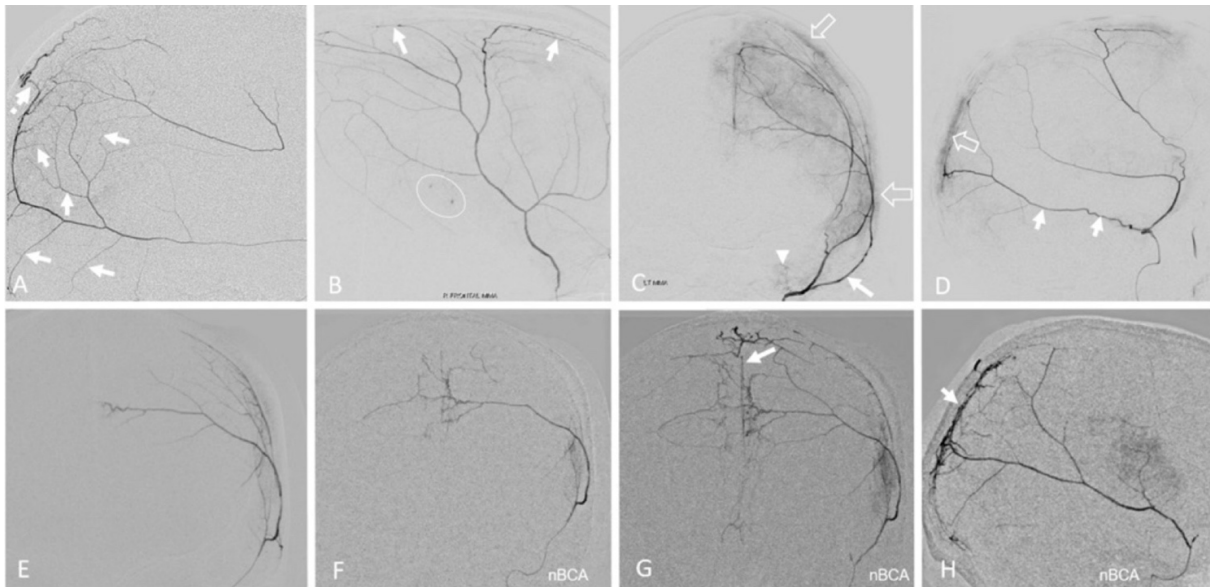


Слика 1.12. Илустрација патолошких карактеристика дуре матер и ХСДХ.

Шематски приказ новоформираних крвних судова грађени су од синусоидалних капила, који су вероватно узрок поновљених спонтаних крварења јер су крти и постоје искључиво у патолошком граничном ћелијском слоју дуре код ХСДХ. Ови патолошки крвни судови повезују се са површинским гранама СМА преко перфорирајућих артерија у чему се и огледа патофизиолошко објашњење терапијске примене емболизације ММА у лечењу ХСДХ. Прилагођено према: Kim H, Choi Y, Lee Y, Won J-K, Lee SH, Suh M, et al. Neovascularization in Outer Membrane of Chronic Subdural Hematoma: A Rationale for Middle Meningeal Artery Embolization. *J Korean Neurosurg Soc.* 2024;67(2):146-57.

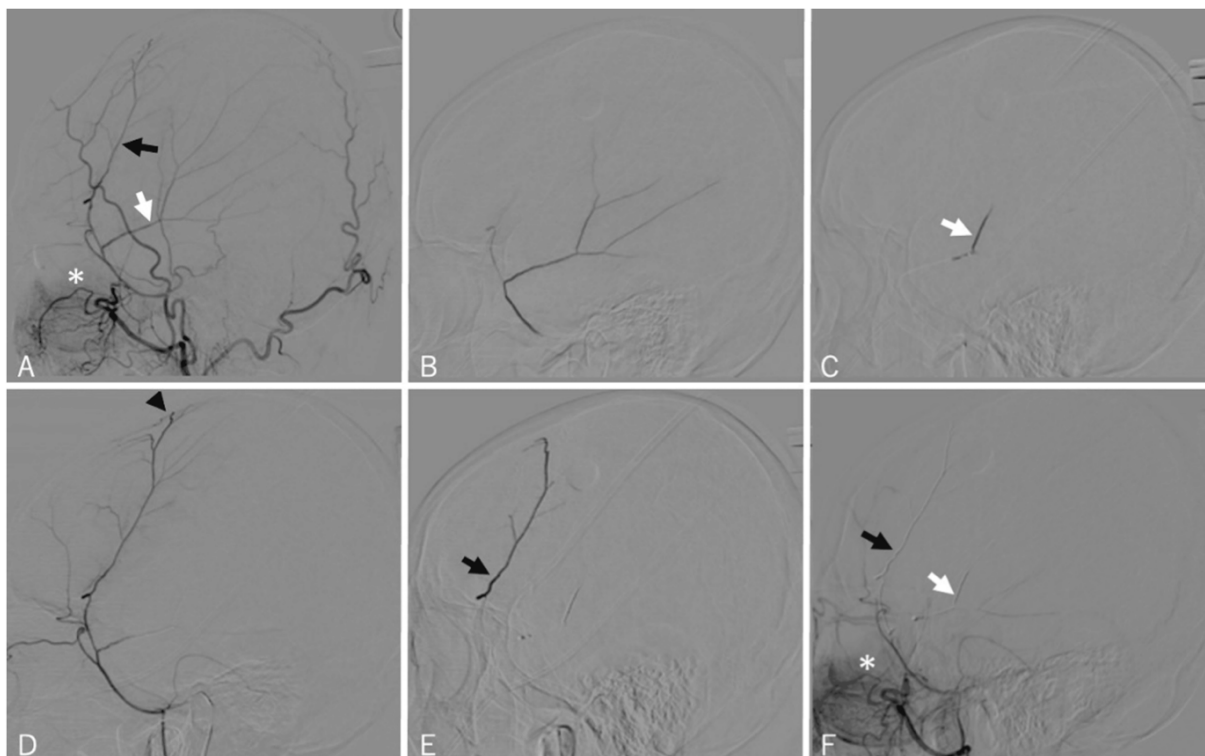
Овај проблем је посебно изражен код старијих пацијената, болесника са значајним коморбидитетима или оних на антитромботичној терапији, где поновљена операција носи знатно повећан ризик од морбидитета. Главни узрок рецидива лежи у самој патофизиолошкој основи болести (*детаљније описано у поглављу 1.5.2 Улога инфламације у патогенези*), инфламаторно активном микроокружењу и патоанатомским карактеристикама новоформираних капиЛА унутар неомембрана, који често остају присутни и након дренаже хематома.

Хистолошке и ангиографске студије показале су да спољна мембрана хематома добија примарну васкуларизацију из СМА-е што је довело до концепта ендоваскуларне емболизације средње менингеалне артерије (ЕСМА) као начина да се прекине даље микрокрварење и инфламаторна активност.(108)



Слика 1.13. Приказ аспеката васкулатуре можданих овојница. (А) Инјекција преко микрокатетера са контролом протока у петросквамозну грану, приказујући бројне анастомозе спољашње мреже (стрелице) са фронтпаријеталном граном антериорно и територијом постериорне менингеалне артерије инфериорно. Примећује се и трансосеозна веза са површином темпоралном артеријом (испрекидана стрелица). (В) Доминирајућа фронтпаријетална грана СМА са више судова спољашње мреже, од којих је неколико повезано са активним цурењем контраста у хематом (овал); стрелице означавају артерије у зиду супериорног сагиталног синуса. (С, Д) Пример слабо развијених колатерала спољашњег слоја. Врх стрелице показује петрозну грану, која се на латералном приказу пројектује преко петросквамозне гране (стрелице); примећује се и васкуларизација лобање преко СМА (отворене стрелице), што доводи до појачаног контраста у кости, а не у хематому. (Е–Н) Исти случај; иако инјекција контраста са контролом протока (Е) није прешла средњу линију, накнадна апликација разређеног п-бутил цијаноакрилата (пВСА) (Ф–Н) показује постојање више веза преко средње линије, са продирањем инфериорно у територију постериорне менингеалне артерије. Васкуларна мрежа у зиду супериорног сагиталног синуса (стрелице) јасно је видљива и на (Г, Н). Модификовано према: Shapiro M, Walker M, Carroll KT, et al, *Neuroanatomy of cranial dural vessels: implications for subdural hematoma embolization*, *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2021;13:471-477.

ЕСМА се спроводи трансрадијалним или трансфеморалним приступом, селективном катетеризацијом ММА и апликацијом емболизационог материјала (нпр. *Onyx*TM, *Squid*, *PVA* честице, микросфере или спирале). Одабир материјала зависи од анатомске варијабилности и присуства колатералних грана, уз обавезно избегавање рефлукса у офталмичку или петрозну грану због ризика од слепила или парезе фацијалног живца. *Onyx*TM и *Squid* пружају предности у дисталној пенетрацији, трајној радиолошкој видљивости и постизању трајне оклузије, што су фактори препознати у новијим клиничким испитивањима попут *OTEMACS* и *STEM*.(108, 109)



Слика 1.14. Ангиографија у латералној пројекцији. (А) Ангиограм леве спољашње каротидне артерије (СКА) са приказом предње конвекситетне гране (ПКГ, црна стрелица) и задње конвекситетне гране (ЗКБ, бела стрелица), док је рекурентна менингеална артерија (РМА) означена звездицом. (Б) Суперселективни ангиограм ПКГ. (С) Апликација N-бутил цијаноакрилата у леву ПКБ. (Д) Суперселективни ангиограм предње конвекситетне гране са приказом хиперваскуларне капсуле субдуралног хематома (црна троугласта стрелица). (Е) Апликација NBCA у леву предњу конвекситетну грану (ПКГ). (Ф) Постоперативни ангиограм леве СКА са потпуном оклузијом леве ПКГ (црна стрелица) и ЗКБ (бела стрелица), при чему РМА остаје проходна (звездица). Прилагођено према: Otsuka R, Komuro T, Mitsuno Y, Horiguchi S. A Case Report of Rare Coagulation Factor Abnormalities (Factors VII, XI, and XII) in a Patient With Chronic Subdural Hematoma and Treatment With Middle Meningeal Artery Embolization. *Cureus*. 2025 Feb 21;17(2):e79432.

Клиничка примена ЕСМА обухвата примарно лечење ХСДХ-а код пацијената који нису кандидати за операцију, као и адјувантну процедуру после хируршке евакуације, са циљем смањења рецидива.(26, 108, 109) У великим рандомизованим испитивањима, *STEM* студија показала је да адјувантна ЕСМА са *Squid*-ом значајно смањује ризик од терапијског неуспеха у поређењу са стандардним лечењем, без повећања стопе инвалидитета или неуролошке смртности током 180 дана.(108, 109)

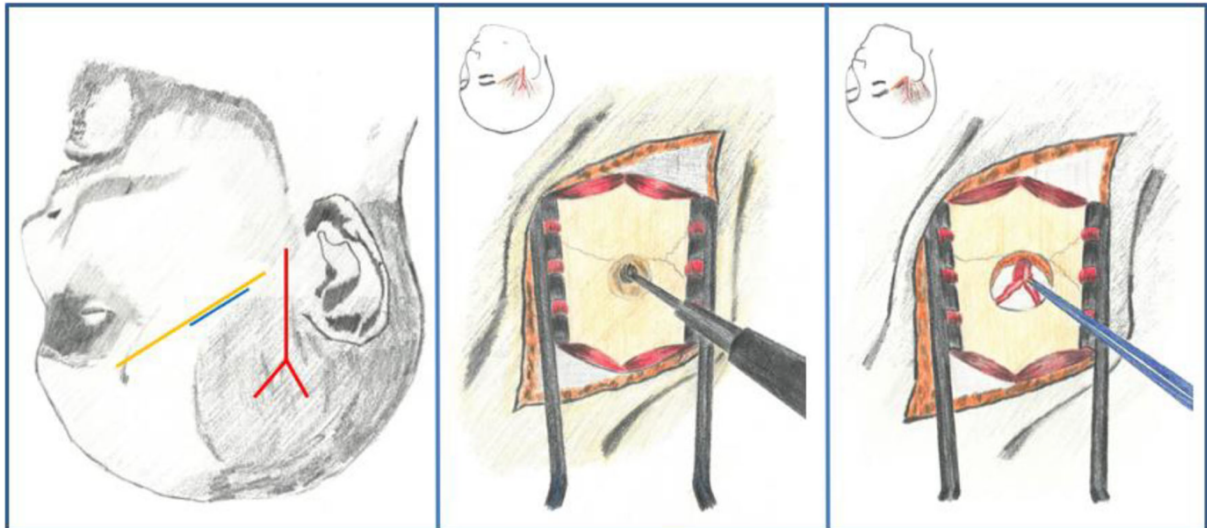
Највећи бенефит примећен је код пацијената који лечени конзервативно, иако је забележен и мањи, али присутан, ефекат код хируршки лечених болесника. Морталитет је био нумерички виши у групи са емболизацијом, али без статистичке значајности.(109)

Резултати *real-world* студије са више од 120 здравствених установа и 769 пацијената који су примили искључиво ЕСМА без операције показали су нижу вероватноћу потребе за накнадном хируршком интервенцијом (мања стопа рецидива) у наредних 6 месеци у поређењу са пацијентима на конзервативном медикаментозном третману, уз тренд ка nižем морталитету и сличну стопу рехоспитализација.(108, 110) Сличне користи забележене су и у ранијој анализи *Lakhani* и сарадника код пацијената који су уз операцију имали и ЕСМА, са смањењем рехоспитализације, поновног оперативног захвата и морталитета у односу на саму хирургију.(108)

OTEMACS студија, користећи *Onyx*TM као емболизациони материјал, осмишљена је да укључи широк спектар болесника са симптоматским ХСДХ, било да захтевају операцију или се воде конзервативно, чиме се повећава валидност резултата.(109) Стандардизација времена емболизације (у року од 5 дана од хирургије) адресирала је варијабилност из ранијих радова. Ипак, резултати других студија су хетерогени: *STEM* и *EMBOLISE* су потврдили смањење реинтервенција, док *MAGIC-MT* и *EMPROTECT* нису показали значајне разлике, што указује на могуће популационе или методолошке разлике које захтевају додатна истраживања. (109-111)

Упркос значајном интересу научне заједнице и дела медицинске индустрије, до сада није доказана супериорност ЕСМА-е у односу на хирургију, а њена клиничка примена се тренутно показала као најпримењивија у виду адјувантног третмана уз хируршко лечење. Иако постоје јасни докази да ова метода смањује стопу рецидива и потребу за поновном операцијом, њен утицај на функционални опоравак и морталитет остаје недовољно разјашњен. Поједине студије указују да смањење броја реоперација може индиректно умањити ризик од компликација као што су инфекције, епилептички напади и пнеумоније, као и смањити цену лечења, али за коначне препоруке неопходни су додатни подаци из мултицентричних студија и мета-анализа. ЕСМА се тренутно профилисала као обећавајућа стратегија, нарочито код пацијената високог оперативног ризика и у превенцији рецидива, али њена интеграција у рутинску клиничку праксу захтева даље поуздане доказе о дугорочним исходима.

Поред бројних студија које анализирају ЕСМА као адјувантну или примарну терапију, интересантни су и резултати турских аутора који су извели хируршку оклузију СМА приступом кроз један отвор након трепанације (Слика 1.15). (112) У њиховој серији од 27 пацијената оперисаних “burr-hole” дренажом, 14 је подвргнуто истовременом клиповању артерије, док код 13 није урађена ова процедура.(112) Рецидива није било ни у једној групи. Трајање дренаже, укупан волумен и протеински садржај дренажне течности били су мањи код клипованих пацијената, али без статистички значајне разлике, вероватно због малог броја испитаника.



Слика 1.15 Шематски приказ приступа СМА једним трепанским отвором. **Лево:** приказан је кожни рез (плава линија) прати предвиђени ток фронтотемпоралне гране фацијалног нерва (жута линија) и избегава површинску темпоралну артерију. **Средина:** Влакна темпоралног мишића раздвајају се у правцу њиховог тока како би се избегло пресецање. Тај правац је различит од смера самог реза, потом се краниостомија ради дрилом или трепаном. **Десно:** Препоручује се коагулација ММА биполарном коагулацијом, али уколико се артерија налази у коштаном каналу, може се пресећи и затворити коштаном воском. Прилагођено према: Haldrup, M., Munyemana, P., Ma'aya, A. et al. Surgical occlusion of middle meningeal artery in treatment of chronic subdural haematoma: anatomical and technical considerations. *Acta Neurochir* **163**, 1075–1081 (2021)

1.7.3. Хируршко лечење ХСДХ-а

Хируршко лечење остаје стандард у збрињавању симптоматских ХСДХ, са неоспоривом улогом потврђеном кроз велики број клиничких студија.(113-115) Његова изванредна ефикасност у брзом функционалном опоравку, спречавању хернијације и смањењу ризика од рецидива, као и доказана економска предност у односу на продужене конзервативне методе и интервентне процедуре, чине га првим и најпоузданијим избором у клиничкој пракси. Иако је краниотомија била стандард до седамдесетих година XX века, “burr-hole” краниостомија постала је доминантна метода, а 1977. године уведена је и техника са ручном бушилицом (*twist drill*). Затворени системи за дренажу данас представљају најчешћи избор након ових процедура. Краниотомија се и даље користи у случајевима упорних рецидива, присуства вишекоморних, организованих или „acute-on-chronic“ хематома, као и када је потребно извршити широку декомпресију и потпуну евакуацију са уклањањем фиброзних мембрана.(7, 8, 35, 65, 69, 116-118)

Одлука о хируршком лечењу ХСДХ у највећој мери зависи од клиничке презентације и радиолошких карактеристика, укључујући дебљину хематома, степен померања средишњих можданих структура, присуство септи или мембрана, као и билатералну захваћеност. Опште прихваћено је да пацијенти са неуролошким симптомима и релевантним радиолошким налазом треба да буду подвргнути хируршкој евакуацији. Такође, оперативни приступ се препоручује и у случају погоршања неуролошког статуса, чак и без погоршања радиолошке слике.

Иако су ове индикације јасне, постоје клиничке ситуације у којима је одлука сложенија, као што су асимптоматски пацијенти са радиолошким знацима компресије мозга или симптоматски пацијенти са минималним радиолошким налазом. За ове групе нема квалитетних студија које директно упоређују хируршки и конзервативни приступ, па одлука остаје предмет стручне процене. Ипак, постоји клинички консензус да хематоми дебљине ≥ 1 cm, или они чија је дебљина једнака или већа од дебљине лобање, представљају индикацију за операцију. Слично, померање средишњих структура већи од 5 mm сматра се довољним разлогом за хируршку евакуацију. Неки аутори наводе и праг од 7–10 mm за акутне субдуралне хематоме, мада је његова примена код хроничних субдуралних хематома предмет дискусије, а јасне вредности граничног померања и даље нису дефинисане.(115) У случају хитне хирургије код пацијената на терапији новим оралним антикоагулансима, смернице препоручују примену концентрата протромбинског комплекса ради брзог поништавања њиховог ефекта, иако се минимално инвазивна хируршка процедура по правилу може извести без ризика од значајнијег крварења.(119)

Додатни радиолошки налази, као што су компресија базалних цистерни или присуство изражене церебралне атрофије, такође могу утицати на избор терапије, мада није јасно колики је њихов релативни значај у односу на дебљину хематома и степен померања. Код симптоматских пацијената са минималним радиолошким променама, након искључивања других узрока (нпр. исхемијског možданог удара), већина аутора препоручује хируршко лечење.(115, 120)

Спонтана резолуција ХСДХ је могућа, али не постоје стандардизовани клинички или радиолошки критеријуми који би омогућили поуздану прогнозу оваквог исхода. Неки радови указују да се спонтано повлачење већих хематома може десити код старијих пацијената са израженом атрофијом мозга и одсуством знакова повишеног интракранијалног притиска, али упоредне студије конзервативног и хируршког лечења у овој популацији недостају.

У пракси, конзервативни третман се најчешће примењује код пацијената са благим симптомима (нпр. *Markwalder 0–1, видети табелу I*), код оних са високим оперативним ризиком или када пацијент одбија операцију. Време извођења хирургије није строго дефинисано, већ зависи од тежине клиничке слике и пратећих фактора као што је потреба за корекцијом антикоагулантне терапије. Уопштено, интервенција се изводи у најкраћем безбедном року након стабилизације општег стања пацијента.

1.7.3.1. “Burr-hole” краниостомија (БХК)

Први пут описана од стране *Svien* и *Gelety* 1964. године, БХК представља минимално инвазивну технику која подразумева формирање једног или два трепанациона отвора пречника 10–20 mm.(92, 121) Уколико се постављају два отвора, они се најчешће позиционирају на међусобном растојању од 5–8 cm. Након тога се ХСДХ испира физиолошким раствором све док евакуисана течност не постане бистра. Већина хирурга у оквиру интервенције користе меке силиконске дренаже за потпуну евакуацију садржаја, који се остављају као затворени дренажни систем до 48 часова након операције.

Поступак се може изводити у општој или локалној анестезији са или без свесне седације у зависности од преференције хирурга, стања и сарадње пацијента, као и коморбидитета. Код локалне анестезије, аналгетски ефекат се често одржава и неко време након интервенције, што доприноси комфору пацијента.

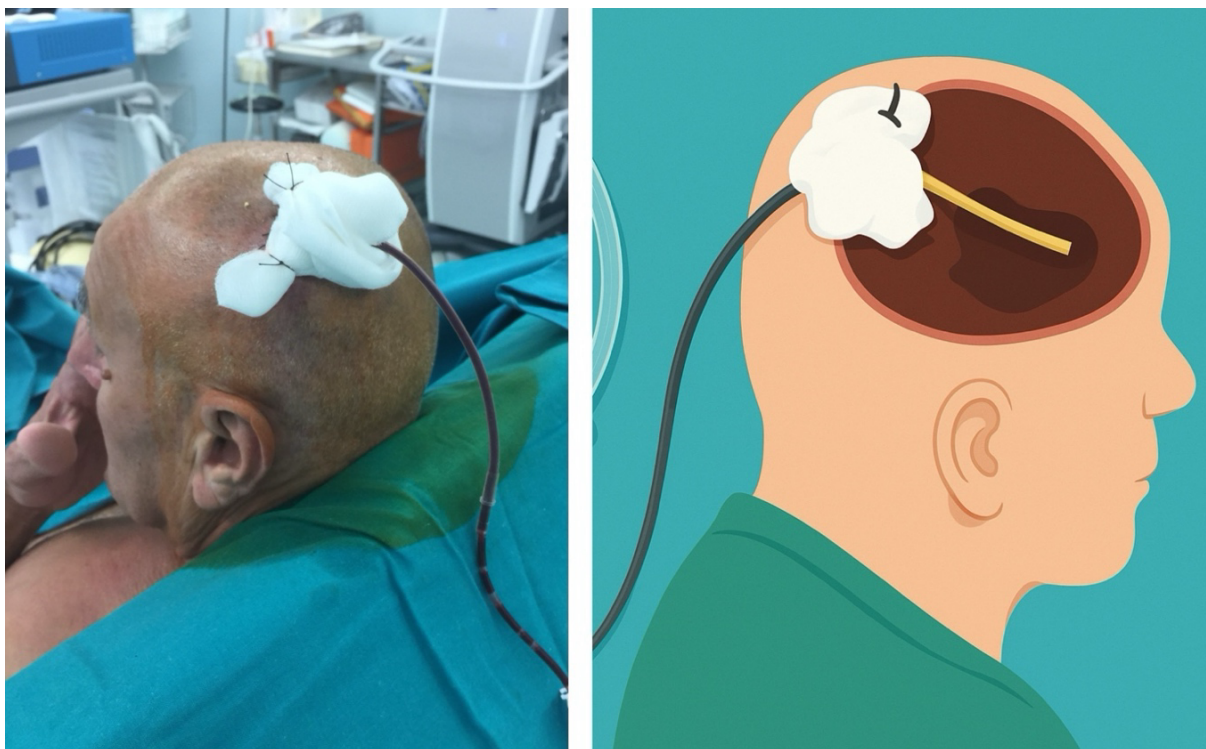
Контрола постоперативног бола је од кључног значаја за миран ток опоравка, при чему се терапија прилагођава интензитету бола- најчешће се користе парацетамол или нестероидни антиинфламаторни лекови попут ибупрофена, док умерени и јачи болови захтевају и опиоидне аналгетике, уз опрез због потенцијалних нежељених ефеката.(117, 122)

Најчешћи положај при локалној анестезији је супинација, која захтева нагибање главе ради оптималног постављања отвора, али отежава билатерални приступ без репозиционирања. Положај на стомаку омогућава лак приступ обострано, али се због непријатности и ограничене толеранције код пацијената са тешким коморбидитетима ретко примењује.



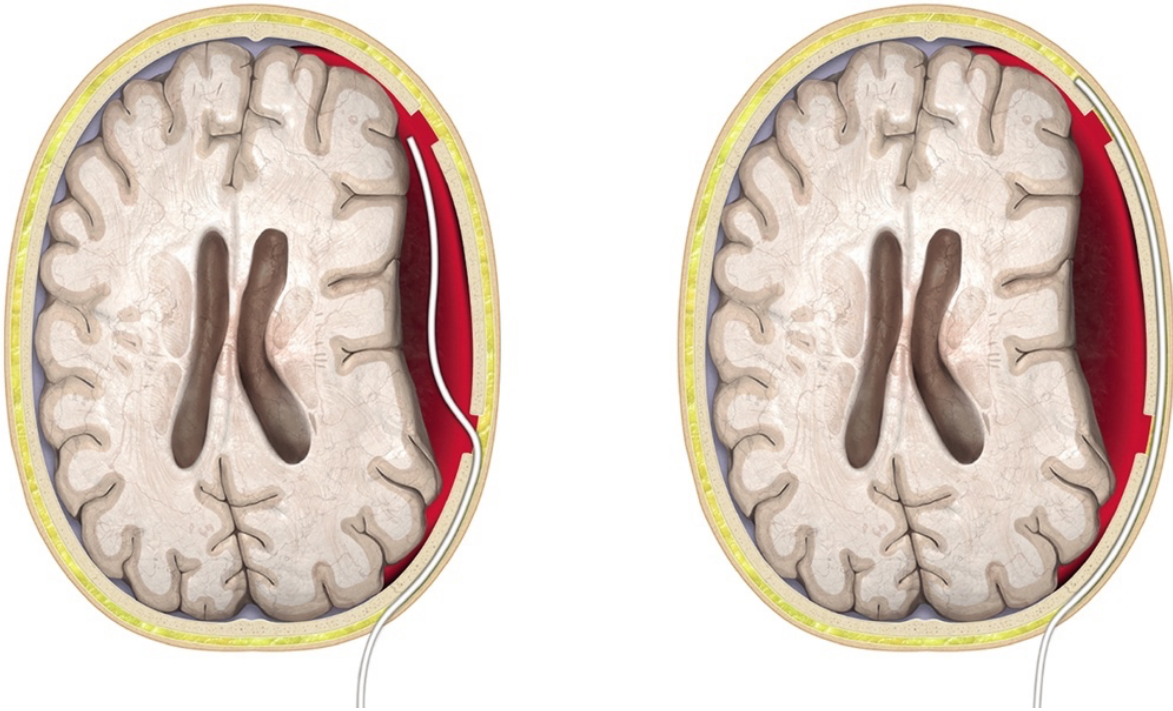
Слика 1.16. Фотографија положаја пацијента у припреми за извођење “burr-hole” краниостомије у седећем положају.

Седећи положај комбинује предности обе технике: омогућава највећи комфор пацијенту, једноставан билатерални приступ без потребе за репозиционирањем, и оптимално постављање трепанског, што представља природну баријеру за улазак ваздуха у субдурални простор и може смањити ризик од пнеумоцефалуса. Поред тога, флексија главе омогућава прецизну манипулацију положајем врха и усмеравање отвора ка зони највеће дебљине хематома, што олакшава оптимално позиционирање дрена и минимизира ризик од повреде мозга. Иако је у неурохирургији седећи положај традиционално повезан са ризиком од ваздушне емболије и тензионог пнеумоцефалуса, новија истраживања указују на смањену учесталост ових компликација, а у појединим серијама није забележена ниједна специфична компликација везана за овај положај, чак ни код тешко оболелих пацијената.(123) Вероватно је томе допринела кратка трајност интервенције (мање од 30 минута за једнострано, односно мање од 45 минута за билатерално збрињавање ХСДХ) и будно стање пацијента, који је могао да помери екстремитете по потреби.(124)



Слика 1.17. Интраоперативна фотографија након пласирања субдуралног дрена и постављања машиница (лево) са схематском илустрацијом исте, финалне, фазе операције.

Иако се БХК спроводи веома често широм света, одређени аспекти технике и даље изазивају контроверзе- оптималан број отвора (један или два) и њихова локација, потреба за интраоперативним испирањем, избор позиције дрена (субдурално или субгалеално) и трајање дренаже. Савремене студије указују да субгалеално постављање дрена може имати једнаку ефикасност као и субдурално, уз мањи ризик од повреде арахноиде и других компликација.



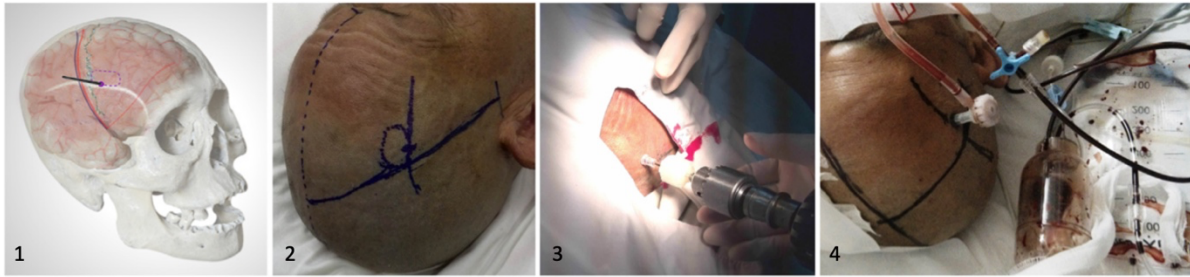
Слика 1.18. Схематска илустрација разлике у дренажи са субдураним и субгалеалним дренажом са приказом дренаже са 2 трепанска отвора. Модификовано према: Soleman J, Lutz K, Schaedelin S, Kamenova M, Guzman R, Mariani L, et al. Subperiosteal vs Subdural Drain After Burr-Hole Drainage of Chronic Subdural Hematoma: A Randomized Clinical Trial (cSDH-Drain-Trial). *Neurosurgery*. 2019 (125)

1.7.3.2. Краниостомија “twist drill” техником (трепанација ручном бушилицом-ТДК)

Ова техника представља минимално инвазивну технику евакуације ХСДХ, индиковану пре свега код пацијената са високим оперативним ризиком и хематомима без септација. Главна предност ове методе је могућност извођења на постељи болесника, под локалном анестезијом, што је чини посебно погодном код старијих и хемодинамски нестабилних пацијената. Историјски, ова техника се користила код различитих типова субдуралних хематома, али данас је њена примена најчешћа у хроничним, некомплицованим случајевима. Међутим, уочено је да ТДК има нешто веће стопе рецидива у односу на БХК, вероватно због ограничене могућности испирања и уклањања фиброзних мембрана.(115, 126)

Тачка улаза се обележава приближно 10 mm антериорно од коронарног шавца, на нивоу супериорне темпоралне линије. Основни услов за примену методе јесте да дебљина хематома на КТ снимку износи најмање двоструко више од дебљине лобањске кости. Након припреме коже алкохолом и повидон-јодом, инфилтрира се 2% лидокаин, а затим се прави рез дужине приближно 5 mm скалпелом бр. 15. (115)

Бушење кости и дуре врши се перпендикуларно површини, чиме се спречава клизање инструмента и омогућава раздвајање дуре од унутрашњег дела лобање (*tabula interna*).. Дрен се уводи око 50 mm у постеро-инфериорном правцу, ка ушној шкољци, користећи стандардни вентрикулостомијски катетер.(126, 127)



Слика 1.19. Две циљне тачке су одређене на основу КТ снимка мозга, а налазиле су се на месту максималне дебљине хематома и изабране су тако да се избегне повреда површине темпоралне артерије и њених грана, као и средње менингеалне артерије (1-2).

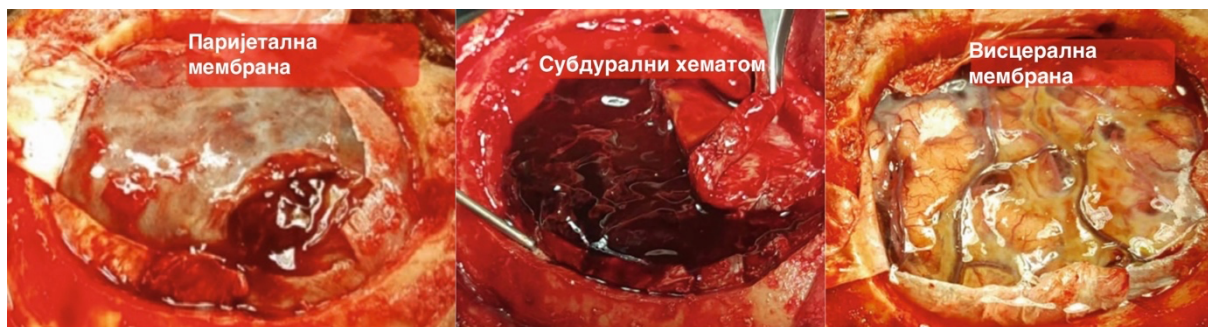
Бушење кости ручном бушилицом (3). Инсерција дрена и дренажа хематома.

Прилагођено према: Huang PK, Sun YZ, Xie XL, Kang DZ, Zheng SF, Yao PS. Twist drill craniostomy for traumatic acute subdural hematoma in the elderly: case series and literature review. *Chin Neurosurg J.* 2019(128)

Метода не подразумева испирање или аспирацију; након постављања примењује се затворени дренажни систем, а катетер се уклања након 48 сати. Због једноставности и могућности извођења без транспорта пацијента у операциону салу, ова техника представља вредну алтернативу у одабраним клиничким сценаријима. Ипак, њена примена је ограничена на случајеве без изражених септација и са довољном дебљином хематома, уз свест о потенцијално већој учесталости рецидива у односу на друге хируршке технике.(129)

1.7.3.3. Мини краниотомија

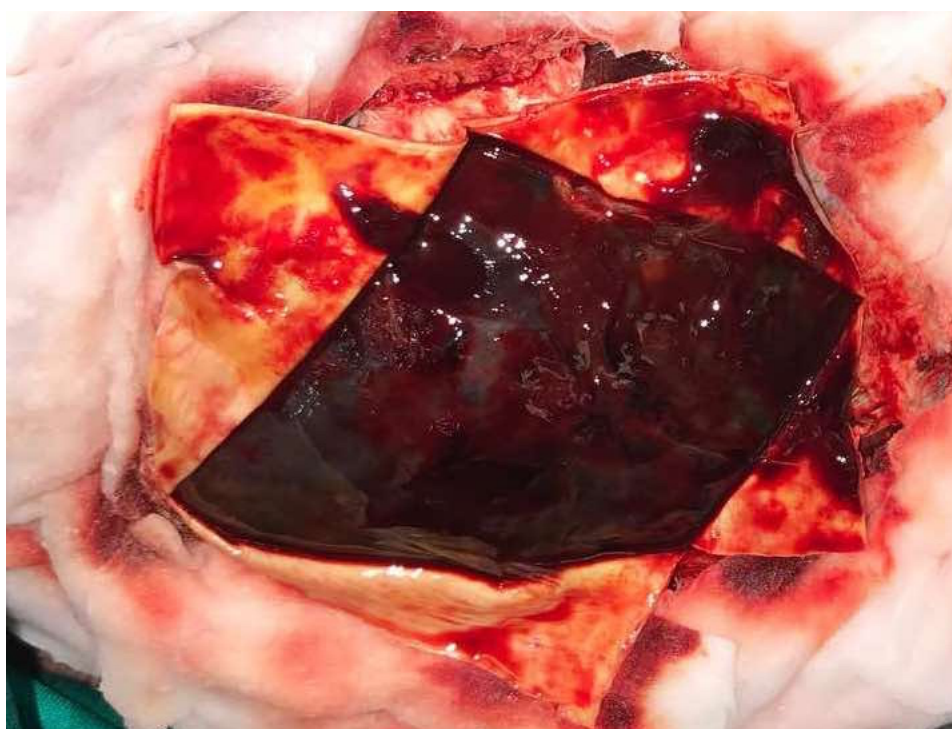
До отприлике 1970-их година, краниотомија је представљала стандардни начин лечења ХСДХ. Са увођењем рутинске примене КТ њена употреба значајно је смањена и данас углавном резервисана за рецидивне случајеве, мултилокуларне, организоване хематоме или "acute on chronic" хематоме, као и за оне са израженим мембранама, калцификацијама или осификацијама (Слика 1.20).(7, 92)



Слика 1.20. Приказ различитих фаза операције код 77-годишње пацијенткиње са ХСДХ лечене мини краниотомијом. **Лево:** Приказ паријеталне мембране која окружује хематом одозго, испод дуре, код 77-годишње пацијенткиње лечене широком краниотомијом. **Средина:** Приказ хроничног субдуралног хематома након паријеталне мембранотомije. **Десно:** Приказ прљаво жуте висцералне мембране делимично припијене уз арахноидеу и кору мозга након евакуације ХСДХ. Прилагођено према: Turgut M, Akhaddar A, Hall WA, Turgut AT, editors. *Subdural Hematoma: Past to Present to Future Management.* Cham: Springer; 2022.

Краниотомија подразумева формирање већег коштаног флапа, обично пречника већег од 30 mm, ради експозиције што већег дела субдуралног хематома и омогућавања максималног приступа мембранама. Код хематома који се протежу целом површином хемисфере, користи се конвенционална фронто-теморо-парието-окципитална краниотомија. Након отварања дуре, интермембранозни хематом се дренира путем паријеталне мембранотомije, чији циљ није комплетно уклањање мембрана већ стварање отвора (у облику коверте или флапа) ради декомпресије. Мембране које су крхке и подложне крварењу услед неоваскуларизације коагулишу се пре инцизије. Испирање се врши топлим физиолошким раствором, уз примену четворосмерне иригације.(115)

Посебну пажњу треба обратити на разликовање висцералне мембране од арахноидне — она је тања, жућкасте боје и чвршће припијена уз кору мозга (Слика 1.21). Њена мембранотомија, изведена пажљивом дисекцијом и резом на месту без васкуларизације, показала се као најефикаснија мера за повећање експанзије мозга и затварање субдуралног простора, што значајно смањује ризик од рецидива.(130, 131)



Слика 1.21. Интраоперативна фотографија код 81 годишњег мушкарца леченог краниотомијом због организованог и септираног ХСДХ. Љубазношћу кпк.асс др Милана Лепића

Иако омогућава најобимнију евакуацију хематома и најбољу визуелизацију мембрана, краниотомија је уједно и најинвазивнија техника, повезана са дужим трајањем операције, већим губитком крви, већом стопом постоперативних компликација и дужом хоспитализацијом, посебно код осетљивих и старијих пацијената. Мета-анализа *Lega* и сарадника показала је да ова техника има мању стопу рецидива у односу на мање инвазивне методе, али и већу учесталост компликација.(132)

Рутинско извођење мембранектомије након кранијотомије за ХСДХ остаје предмет контроверзи. Након постизања хемостазе, у субдурални простор поставља се дрена, дурал се затвара, а костни флап се фиксира на место. Дрена се обично уклања након 48 сати.

1.7.4. Постоперативно терапијско вођење пацијената са ХСДХ-ом

Постоперативни период након хируршког лечења ХСДХ-а представља критичну фазу која значајно утиче на коначни исход лечења и ризик од рецидива. Овај период подразумева мултидисциплинарни приступ, који обухвата оптималну респираторну подршку, превенцију компликација, адекватну терапију бола, правилну рехидратацију и пажљиво планирање поновног увођења антитромботске терапије.

1.7.4.1. Респираторна подршка

Суплементација кисеоником преко назалних канила или маске треба да се спроводи рутински у непосредном постоперативном периоду, уз континуирано праћење оксигенације пулсном оксиметријом. Хипоксемија у овом контексту може значајно повећати морбидитет и успорити опоравак, а често је последица заосталог дејства општих анестетика, депресије дисања или опструктивне апнеје, нарочито код старијих пацијената.

1.7.4.2. Рехидратација

Адекватна рехидратација интравенским и/или оралним течностима има значајну улогу у постоперативном опоравку. *Janowski et al.* су показали да примена 2000 мл интравенских течности дневно током три дана након операције може смањити ризик од рецидива и побољшати постоперативни исход.(133) Слично томе, *Montano* и сарадници су утврдили да адекватна рехидратација доводи до повећања волумена мозга и значајног смањења резидуалног субдуралног хематома. (134) Овај терапијски протокол може убрзати опоравак пацијената, али захтева опрез код особа са срчаним обољењима како би се избегла декомпензација.

1.7.4.3. Терапија бола.

Ефикасна аналгезија је кључна за миран постоперативни ток и бржи опоравак. Пацијенти оперисани под локалном анестезијом имају пролонгирано аналгетско дејство и након завршетка захвата, али је често потребно додатно фармаколошко обезбољавање. Нестероидни антиинфламаторни лекови попут ибупрофена, или парацетамол, најчешће су довољни за благе болове, док умерени и јаки болови захтевају и опиоидну аналгезију, уз опрез због могућих нежељених ефеката.

1.7.4.4. Профилакса епилептичких напада.

Иако се епилептички напади јављају у око 2,3% случајева након “*burr-hole*” евакуације, рутинска профилактичка примена антиепилептичке терапије није оправдана због ризика од нежељених ефеката.(2, 135-137) Пацијенти са постојећом епилепсијом треба да наставе своју редовну терапију у консултацији са неурологом.(137, 138)

1.7.4.5. Поновно увођење антиагрегационе и антикоагулантне терапије.

Одлука о наставку антикоагулантне или антиагрегационе терапије након операције представља значајан клинички изазов. Мета-анализа из 2016. године показала је да ови лекови повећавају ризик од рецидива, али смањују ризик од тромбоемболијских компликација, док је мета-анализа из 2018. године закључила да се могу безбедно увести када постоји индикација, без значајног пораста ризика од крварења. Према Занатију и сарадницима, оптималан период за поновно увођење оралних антикоагуланата је између 2. и 21. постоперативног дана, када је ризик од крварења најмањи.(139) Антагонисти витамина К могу се започети и првог дана након операције, уз терапију прекрпања са нискомолекуларним хепаринима до постизања терапијске дозе. Увођење директних оралних антикоагулантних лекова, попут дабигатрана и ривароксабана, препоручује се 48–72 часа након операције, с тим да се прва доза даје најмање 12 сати од последње дозе хепарина. (119) За антиагрегационе лекове не постоје јасне смернице, а досадашње студије нису показале јасну везу између времена увођења и ризика од поновног крварења.(33, 119, 140-143)

1.7.5. Исход оперативног лечења ХСДС-а

Исход лечења може се дефинисати као свеукупни резултат терапијског поступка, који обухвата и клиничке и радиолошке показатеље. Најчешће се процењује помоћу функционалног опоравка (нпр. *mRS*, *GOS*), контроле симптома, учесталости компликација, постоперативног морталитета и ризика од рецидива. У случају ХСДХ значајно место имају и радиолошки параметри, као што су степен ресорпције хематома, волумен резидуалног хематома, резидуално померање средишњих структура или појава нових колекција.

Постоперативни морбидитет у овом контексту подразумева све значајне медицинске компликације које се јављају након хируршког третмана, укључујући инфекције, епилептичке нападе, акутне неуролошке дефиците или компликације повезане са дренажом. Компликације ће бити детаљно обрађене у посебном одељку, али је важно нагласити да учесталост таквих догађаја варира између 0% и 25%. Морталитет се у литератури креће од 0% до 30%, док је најчешћа специфична компликација рецидив који захтева поновну хируршку интервенцију. Према доступним подацима, стопа рецидива креће се у распону од 0% до 70%, али се у савременој литератури реална учесталост процењује између 10% и 20%.

Упркос варијабилности, већина пацијената има повољан функционални исход након хируршке евакуације. У једном рандомизованом контролисаном испитивању забележен је добар функционални опоравак (модификована Ранкинова скала <4) код приближно 80% болесника шест месеци након интервенције.

Поређење хируршких техника заснива се на резултатима више студија. *Weigel* и сарадници (2003) показали су да је *twist drill* трепанација имала највећу стопу рецидива (33%) у поређењу са БХК (12%) и мини краниотомијом (11%), при чему је морбидитет био највећи након (12,3%), док су морталитет и коначна стопа излечења били слични, због чега је предложена *burr-hole* техника као најбољи избор.(9) *Ducruet* и сарадници (2012) потврдили су супериорност БХК у погледу ниже стопе рецидива (12%) у односу на *twist drill* (28%) и краниотомију (19%), иако је ова метода носила нешто већу стопу компликација (9,3% према 2,5% за *twist drill* и 4% за краниотомију).(144)

Almenawer и сарадници (2014), у мета-анализи која је обухватила више од 34.000 пацијената, показали су да краниотомија као иницијална метода носи већу стопу компликација, али да је ефикаснија у спречавању рецидива када се примени након прве епизоде рецидива, док су укупни исходи (морбидитет, морталитет, коначно излечење) били упоредиви између све три технике.(117) На крају, *Lega* и сарадници су у Монте Карло моделу показали да *"burr-hole"* краниотомија има највиши укупни процењени исход (0,961) у односу на *"twist drill"* (0,920) и краниотомију (0,917), углавном због ниже стопе рецидива и мањег ризика од тешких компликација.(132)

1.7.5.1. Модели предвиђања исхода

Фактори који предвиђају лошији исход укључују: старију животну доб, гојазност, низак GCS при пријему, постојање коморбидитета (бубрежна инсуфицијенција, цироза јетре, коагулопатије), као и примену антикоагулантне терапије. Поред појединачних клиничких и радиолошких фактора у литератури су предложени и специјализовани скоринг системи са циљем да се боље предвиди морталитет и ризик од рецидива. Два најзначајнија и најчешће цитирана система су *SHE* скор(145) и *Oslo CSDH* скор(146).

SHE (Subdural Hematoma in the Elderly) скор развијен је за процену 30-дневног морталитета код пацијената старијих од 65 година са субдуралним хематомом. Укључује три кључна параметра: старост пацијента, иницијални ГКС и волумен хематома. У оригиналној студији показано је да се стопа смртности креће од око 3% код пацијената са најнижом вредношћу скорa до преко 90% код оних са максималним скором, чиме овај модел пружа једноставан, али поуздан алат за рано клиничко одлучивање и стратификацију ризика.(145)

Oslo CSDH (Oslo Chronic Subdural Hematoma Grading System) скор, који је развио Станишић са сарадницима, базира се на радиолошким параметрима: густини хематома израженој у ХЈ, преоперативном волумену и постоперативној запремини резидуалног хематома. Показано је да изодензне и хипердензне лезије, као и ламинарни и септирани типови по Накагучи класификацији, носе знатно већи ризик од рецидива у поређењу са хиподензним, градационим и трабекуларним типовима. Такође, иницијални волумен преко 130 mL и постоперативни волумен у распону 80–200 mL или >200 mL су повезани са слабијом постоперативном реекспанзијом мозга и већом учесталошћу поновног крварења. Аутори су такође показали да је укупна стопа рецидива у шестомесечном периоду износила 16%, али да је код пацијената са максималним скором достигла чак 63%, што указује на његов значај у идентификацији болесника који имају највећи ризик од поновног јављања болести.(146)

1.7.6. Компликације у лечењу хроничног субдуралног хематома

Хируршко збрињавање ХСДХ-а обично доводи до брзог клиничког опоравка, али код одређене групе пацијената – нарочито старијих и оних са коморбидитетима – могу се јавити специфичне компликације. У наставку су објашњене најзначајније, уз нагласак на превентиву и терапију у пракси.

1.7.6.1. Хируршке и анестезиолошке компликације

Краниотомија, као најинвазивнија, носи ризик због дужег трајања операције, већег губитка крви и евентуалне хемодинамске нестабилности, што води продужењу хоспитализације и повезаним компликацијама, посебно код старијих пацијената.(51, 80).

Анестезиолошке компликације хируршког лечења ХСДХ могу се јавити и код опште и код локалне анестезије, али са различитим профилем ризика.(147)

Код захвата у општој анестезији, најзначајнији проблем представљају кардиореспираторне компликације, посебно код старијих пацијената са израженим коморбидитетима (кардиоваскуларне болести, хронична опструктивна болест плућа, поремећаји проводног система срца). Могу се јавити аритмије, хипотензија, депресија дисања и пролонгирани опоравак из анестезије. Пацијената на антикоагулантној терапији или са коагулопатијама, захтевају припрему пре увода у анестезију или се не могу одмах оперисати - губици крви и проблеми са хемостазом могу бити озбиљни. Такође, дуже трајање оперативног захвата код краниотомија или вишеструких “burr-hole” приступа у општој анестезији повећава вероватноћу постоперативних плућних компликација, укључујући ателектазу и пнеумонију.(123, 147)

С друге стране, захвати у локалној анестезији, иако значајно смањују ризик од системских компликација, нису потпуно безбедни. Могу се јавити локалне и системске реакције на локални анестетик, укључујући токсичне ефекте лидокаина (тремор, конфузија, конвулзије, аритмије), као и вазовагалне реакције током инфилтрације или у почетним фазама захвата. Старији пацијенти са респираторним обољењима могу показати смањену толеранцију на дуготрајно лежење или неповољан положај главе, што доводи до диспнеје, падова сатурације и хиперкапније.(122, 148)

Посебну пажњу захтевају интервенције у седећем положају, јер овај положај, иако хируршки погодан, може бити праћен ризиком од венског ваздушног емболизма. Иако је код краниостомија под локалном анестезијом овај ризик мањи него у великим неурохируршким захватима у седећем положају, анестезиолошки тим мора бити спреман да га препозна и благовремено реагује. Поред тога, код хемодинамски нестабилних пацијената, седећи положај може изазвати ортостатску хипотензију и синкопу, што се превенира постепеним подизањем и континуираним мониторингом притиска и срчаног ритма.

1.7.6.1.1. Дренажне компликације

Субдурални дренажи могу да оштете арахноидеу, изазову ликвореју, али су могуће и пенетрантне повреде мозга, посебно уколико се користе чврсти несиликонски дренажи. Новији радови указују да субгалеално постављени дренажи смањују ове ризике, уз очување ефикасности дренаже.(3, 149)

1.7.6.1.2. Епилептички напади

Постоперативни епилептички напади јављају се у 2–15% случајева, нарочито када је кортикална површина надражена или су присутне фиброзне мембране. Антиепилептици се по обичају не користе као профилакса.(135, 137, 144)

1.7.6.1.3. Инфекције

Интракранијалне инфекције (субдурални емпијем, менингитис) су ретке (<1–2 %), а повезане су са продуженом дренажом (>48 ч) и имунокомпромитованим статусом пацијента.(150) Строга асепса, антисепса и, у неким ситуацијама, профилакса антибиотикима су кључне у превенцији.

Субдурални емпијем представља хитно неурохируршко стање због брзог ширења инфекције кроз субдурални простор, често праћеног масивним инфламаторним одговором, повећаним интракранијалним притиском и ризиком од сепсе. Клиничка слика укључује погоршање неуролошког статуса, фебрилност и знаке менингеалне иритације. Радиолошка дијагностика (КТ или МР са контрастом) показује хиподензне/хипоинтензне колекције са периферним појачањем.(150, 151)

Лечење захтева хитну хируршку евакуацију, темељну иригацију и продужену интравенску емпиријску антибиотску терапију усмерену на најчешће патогене (*Staphylococcus aureus*, стрептококе, грам-негативни бацили и анаероби), уз касније прилагођавање према антибиограму.

1.7.6.1.4. Пнеумоцефалус

Пнеумоцефалус је чест постоперативни налаз, а када је изражен представља независан предиктор рецидива.(152) До његовог настанка долази током саме интервенције или касније, због уласка ваздуха кроз дренажни систем или због неадекватног пуњења субдуралног простора физиолошким раствором. Масиван пнеумоцефалус повећава ризик поновног накупљања хематома, продужава боравак у болници и може довести до акутног, животно угрожавајућег тензионог пнеумоцефалуса који захтева хитну интервенцију (**Error! Reference source not found.**).(153-155)



Слика 1.22. **Постоперативни КТ снимак урађен 24 сата након једностране дренаже ХСДХ.** На снимку се уочава удружена појава тензионог пнеумоцефалуса (*) и перзистенције померања средишње линије (стрелица). Ова комбинација представља значајан фактор ризика за рецидив хематома. Прилагођено према: Dudoit T, Labeyrie P-E, Deryckere S, Emery E, Gaberel T. Is systematic post-operative CT scan indicated after chronic subdural hematoma surgery? A case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*.

У литератури је описан случај 81-годишњег пацијента са билатералним ХСДХ-ом код кога је након операције и постављања субдуралних дренажа настао масиван пнеумоцефалус са пратећим интрацеребралним и субарахноидним крварењем, што је довело до тешке клиничке дестабилизације и фаталног исхода. Наведено додатно илуструје потенцијалну тежину ове компликације.(156)

Лечење постоперативног пнеumoцефалуса подразумева позиционирање пацијента тако да се минимизује улазак ваздуха, примену кисеоника високог протока ради убрзања ресорпције, а у тежим случајевима и хируршку евакуацију.(152)

Једна од тема која изазива значајну дебату у савременој литератури јесте утицај положаја пацијента током операције на ризик од инфлуksа ваздуха у субдурални простор. Традиционално, већина хирурга изводи БХК у лежећем положају са благим подизањем главе, али ова позиција често захтева окретање или нагибање главе, што у билатералним случајевима отежава оптималан приступ и повећава вероватноћу уласка ваздуха услед неповољног положаја “burr-hole”а у односу на вертекс.(123, 153, 157) Супротан пример представља седећи положај, који омогућава да се “burr-hole” позиционира на самом врху главе и тиме створи „природна баријера“ за улазак ваздуха у субдуралну шупљину.

Ипак, седећи положај носи своје ризике – у широј неурохируршкој пракси он је дуго био повезиван са венским ваздушним емболизмом и тензионим пнеumoцефалусом. Иако новије студије показују да су ове компликације ређе него што се некад мислило, и да се уз кратко трајање захвата и извођење у будном стању ризици могу значајно смањити, и даље постоји извесна резерва код одређеног броја хирурга и анестезиолога. У пракси, избор положаја пацијента често представља компромис између анатомских услова, клиничког стања болесника и хируршког искуства, а потребна су додатна компаративна истраживања како би се дефинитивно проценила предност једног у односу на други у погледу превенције пнеumoцефалуса и рецидива хематома.(2, 44, 123, 153-155, 158, 159)

1.7.6.1.5. Рецидив

Рецидив ХСДХ представља најзначајнију компликацију хируршког лечења, са учесталостју која у литератури варира од 8% до 39%, просечно око 16%.(44, 160) У већини студија, рецидив се дефинише као поновна акумулација субдуралне колекције са клиничким симптомима и/или радиолошким знацима прогресије у периоду од неколико недеља до неколико месеци након иницијалне операције, која захтева додатну хируршку или ендоваскуларну интервенцију.(92) Међутим неке студије комфорније дефинишу појам рецидива ХСДХ као појаву рекрварења која не мора бити индикација за операцију, некомплетну резолуцију хематома итд.(161) Недавне мета-анализе и велике кохортне студије идентификовале су више клиничких, радиолошких и хируршких фактора који статистички значајно повећавају ризик од рецидива.(162)

Клинички фактори ризика обухватају старију животну доб, нарочито ≥ 75 година, која је повезана са лошијом експанзијом мозга након операције услед изражене церебралне атрофије. Примена антикоагулантне или антиагрегационе терапије, присуство дијабетеса мелитуса, обољења јетре као и епилепсија такође значајно повећавају вероватноћу поновног јављања хематома.(22, 35, 116, 140, 153-155, 162-164) Висок индекс телесне масе се у више студија показао као независан предиктор рецидива.(20, 116, 162) Механизам овог утицаја није у потпуности разјашњен, али се претпоставља да је повезан са већом учесталостју церебралне атрофије код гојазних пацијената, што условљава слабију постоперативну репозицију мозга и већи резидуални субдурални простор.(35)

Од радиолошких параметара, значајни предиктори рецидива су билатерални хематом, изражена церебрална атрофија, ламинарна унутрашња архитектура, дебљина хематома >20 mm, померање срединске линије >10 mm и присуство постоперативног пнеumoцефалуса.

Пнеumoцефалус, нарочито када је компресиван и удружен са резидуалним померањем медиосагиталних структура, значајно повећава ризик од рецидива јер спречава потпуну експанзију мозга и ствара услове за поновно крварење из патолошких мембрана.

Резидуални хематом или колекција садржи проинфламаторне факторе који у склопу већих колекција могу да поново покрену или одржавају ХСДХ, односно инфламацију, ангиогенезу и фибринолизу и створе услове за настанак поновног крварења односно рецидива.(165) Према “правилу 40/40”, које су предложили Ридван и сарадници, ризик од рецидива значајно расте када волумен резидуалног хематома прелази 40 mL и/или 40% од иницијалног преоперативног волумена ХСДХ.(166) Више од 80 ml резидуалног хематома у првом оперативном дану, по неким ауторима повећава значајно ризик од рецидива, а према једној студији, чак и пацијенти са више од 30% резидуалног хематома имају 3,5 пута већи ризик од рецидива, без обзира на хируршку методу која је коришћена.(165-167)

Поред тога, поједини аутори су истакли значај адекватне рехидратације интравенским течностима у постоперативном периоду као мере која подстиче реекспанзију мозга и може допринети смањењу ризика од рецидива. Јановски и сарадници су показали да примена 2000 мл интравенских течности дневно током три дана након евакуације хематома смањује учесталост рецидива и побољшава функционални исход.(133)

Хируршки фактори, попут билатералне интервенције, показали су значајан утицај на ризик од рецидива, што се делом објашњава тежим иницијалним налазом и већом вероватноћом постојања генерализоване церебралне атрофије.(76)

Један од спорних аспеката у превенцији рецидива је примена дексаметазона. Подаци из студија су контрадикторни — док поједини аутори указују на смањену стопу рецидива и мањи запаљенски одговор, други не налазе значајну корист, при чему истичу повећан ризик од системских нежељених ефеката.(79)

Друге свремене превентивне стратегије за смањење рецидива обухватају оптимизацију хируршке технике, пажљиво управљање постоперативном дренажом ради минимизације пнеumoцефалуса, као и примену адјувантних процедура, попут емболизације средње менингеалне артерије, која показује охрабрујуће резултате у смањењу стопе поновног јављања хематома.

1.8. Прогноза

Пацијенти са ХСДХ имају значајно вишу дугорочну стопу морталитета у односу на општу популацију(168), а као узрок смрти чешће се јављају кардиоваскуларне болести и несрећни случајеви, нарочито падови. Ово указује да ХСДХ није само изолована неурохируршка патологија већ и манифестација крхкости организма (прил прев, *frailty eng.*), која представља синдром биолошког старења.(53, 168)

Виши морталитет код пацијената са ХСДХ, са стопама смртности у распону од 9% до 26% шест месеци након дијагнозе и од 13% до 32% након 12 месеци је препознат у ранијим истраживањима.(169) У новијим истраживањима, трогодишња смртност износи око 21%, што је релативно нижа вредност у односу на старије податке, а може указивати на нормализацију ризика након извесног времена, када криве морталитета пацијената и контрола постају паралелне што је у суштини парадоксалан статистички догађај.(169)

Додатну вредност новијих анализа представља увођење концепта „крхкости“ (*frailty*) или „трошности“, што је можда чешћи термин у свакодневици српске медицине, као фактора који има утицај на дугорочни исход, а одражава истовремено пропадање мишићно-скелетног и неуролошког система.(169) Слично, кардиоваскуларне болести се све чешће повезују са трошношћу кроз концепт „*inflammageing*“ – хроничног, нискостепеног запаљења повезаног са старењем.

Најновије студије које се баве ширим појмом услова живота у Србији показују да се на горе поменуте клиничке предикторе надовезују и социјални фактори – посебно услови живота у старости. Показано је да самачко домаћинство повећава ризик од морталитета након хируршког лечења ХСДХ. Ови пацијенти су у посебном ризику због недоступности туђе помоћи и сталног надзора.(170)

Када се анализирају предиктори морталитета, показано је да су немогућност самосталног живота, немогућност обављања свакодневних активности, учестали падови и већи број коришћених лекова независно повезани са лошијим исходом.(168, 170) Насупрот томе, когнитивне сметње или употреба психотропних лекова нису се показали као независни предиктори, вероватно због преклапања са другим индикаторима.(171)

Важна клиничка импликација ових налаза јесте да препознавање „трошности“ као фактора ризика код ХСДХ пацијената може отворити простор за превентивне интервенције. Побољшање нутритивног статуса, јачање мишићне снаге и моторике, као и јачање социјалне подршке показали су се као стратегије које смањују морталитет. У неким случајевима већ само увођење скрининга за трошност или минималне измене у болничкој логистици довеле су до побољшања исхода. Посебно охрабрују резултати интеграције геронтолошког приступа у ортопедију (ортогеријатрија), који је смањио морталитет после прелома кука. Поставља се питање да ли би сличан модел у оквиру „неурогеријатрије“ могао да има једнаке користи код пацијената са ХСДХ, што представља значајно поље за будућа истраживања.

1.9. Значај истраживања

Улога дексаметазона је након Хачинсоновог истраживања доста оспорена. С друге стране велики број истраживања па и сама Хачинсонова студија је показала да је дексаметазон значајно редуковао појаву рецидива. Управо због тога смо извели ово истраживање да би код пацијената који су под повећаним ризиком од рецидива (који последично повећава морталитет и морбидитет), утврдили корист од употребе адјувантне примене ниских доза дексаметазона. Истражили смо с тога пацијенте који су постоперативно имали значајан резидуални хематом, $\geq 50\%$, а од којих је један број као адјувантну терапију након операције добијао дексаметазон у дозама нижих од уобичајених. Анализирали смо да ли је рецидив код ових пацијената ређи него у групи која није добијала адјувантну терапију, да би на тај начин би могли да идентификујемо подгрупу пацијената која би имала корист од примене дексаметазона као терапије за превенцију рецидива након операције.

2. ХИПОТЕЗА И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Радна хипотеза

Ниске дозе кортикостероида се могу применити у постоперативном периоду, након операције због ХСДХ-а код пацијената са резидуалним хематомом за побољшање исхода и смањење стопе рецидива као најчешће и најзначајније појединачне компликације.

2.2. Циљ истраживања

Процена значаја адјувантне терапије ниским дозама кортикостероида након операције због ХСДХ-а код пацијената са резидуалним хематомом, у смислу превенције рецидива, односно смањења стопе реоперација и побољшања исхода.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Тип студије

Студија представља ретроспективну кохортну студију са угњеженом студијом случајева и контрола (према критеријумима за укључивање и искључивање) код пацијената са ХСДХ, лечених у Клиници за неурохирургију Војномедицинске академије у периоду од 1. јануара 2016. до 31. децембра 2024. године. Пацијенти су праћени најмање шест месеци након операције, у циљу процене појаве компликација, неочекиваних налаза на контролној радиолошкој дијагностици, као и потребе за реоперацијом. Истраживање је конципирано као студија случајева и контрола – једна група пацијената је након операције добијала ниске дозе кортикостероида као адјувантну терапију, док је контролна група примала искључиво стандардну симптоматску терапију постоперативно.

3.2. Селекција испитаника

Оперативно лечење је било индиковано код пацијената са израженим или прогресивним неуролошким дефицитом, уколико је на КТ забележена дебљина ХСДХ ≥ 10 mm и/или померање средње линије ≥ 5 mm.

Код пацијената са минималним симптомима и ХСДХ мањих димензија примењивана је конзервативна терапија и праћење са накнадном индикацијом за хируршко лечење уколико је дошло до прогресије неуролошког или радиолошког налаза.

Критеријуми за укључивање:

- КТ верификован ХСДХ, једнострани или обострани,
- Извршена стандардна операција: трепанација са дренажом,
- Постоперативни налаз са мање од 50% редукције дебљине ХСДХ у односу на преоперативни налаз.

Критеријуми за искључивање:

- Јатрогени ХСДХ (нпр. након краниотомије, ВП шанта),
- Рецидивантни ХСДХ
- Пацијенти код којих је терапија кортикостероидима била контраиндикована или је већ постојала због других стања и болести.

Први постоперативни КТ снимак рађен је у року од 24 до 48 сати након операције, ради верификације положаја дрена, процене степена евакуације ХСДХ и присуства резидуалне колекције, као и евентуалних компликација. Сам постоперативни налаз КТ није утицао на одлуку о реоперацији уколико је дошло до клиничког побољшања.

Пацијенти код којих је потврђен резидуум већи од 50% подељени су у две групе: експерименталну и контролу. У експерименталној групи је након иницијалног опоравка започета терапија ниским дозама дексаметазона, у трајању од 21 дан и то: 2x2 mg током прве недеље, 2x1 mg у другој и 2x0,5 mg у трећој недељи, уз стандардну гастропротекцију. Контролна група је праћена без увођења адјувантне терапије.

Студија представља ретроспективну опсервациону (нерандомизовану) студију за процену ефеката третмана (употребе кортикостероида) на исход лечења (потреба за реоперацијом, појава рецива код пацијента). Нажалост, у опсервационим студијама, на избор третмана често утичу карактеристике пацијента, па се основне карактеристике лечених пацијената често систематски разликују од оних код нелечених пацијената. Стога се морају узети у обзир систематске разлике у основним карактеристикама између лечених и нелечених пацијената када се процењује ефекат лечења на исходе.

Из тог разлога применили смо методу која је све више у употреби, а која је заснована на *propensity* скору како би се смањили или елиминисали ефекти разлика у основним карактеристикама између лечених и нелечених пацијената. Основ за овај концепт поставили су Росенбаум и Рубин (172). Метода која је коришћена је прилагођавање (*adjustment of covariates*) и заснована је на *propensity* скору. Користећи овај приступ, варијабла исхода се регресира на варијаблу индикатора која означава статус лечења и процењени *propensity* скор.

На прелиминарном скупу података, овом методом је израчунат *propensity* скор у моделу линеарне логистичке регресије, где је исход била припадност групи пацијената леченој без или са адјувантном кортикостероидном терапијом, а предиктори су биле основне карактеристике пацијента (пол, старост), као и карактеристике хематома (страна, билатерални хематом, дебљина хематома) и неуролошког налаза (*GCS, Markwalder*).

Поређење у *propensity* скору између пацијената без или са адјувантном кортикостероидном терапијом приказано је у табелама 3.1 и 3.2.

Табела 3.1. Кростабулација припадности прилагођеној групи према *propensity* скору и адјувантној кортикостероидној терапији.

		Адјувантна терапија ниским дозама кортикостероида		
		Не	Да	Укупно
Прилагођена група према <i>propensity</i> скору	Не (бр. пацијената, %)	47 (78,3%)	13 (21,7%)	60 (100,0%)
	Да бр. пацијената, %)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (100,0%)
	Укупно (бр. пацијената, %)	54 (72,0%)	21 (28,0%)	75 (100,0%)

Табела 3.2. Прилагођена вероватноћа употребе адјувантне кортикостероидне терапије.

Адјувантна кортикостероидна терапија			
Не		Да	
Средња вредност	Стандардна девијација	Средња вредност	Стандардна девијација
Прилагођена вероватноћа	0,21443	0,19333	0,44862

Поређење вредности скорa показује да је дизајн студије правилно постављен у смислу смањења односно елиминисања разлика у основним карактеристикама између лечених и нелечених пацијената. Пацијенти код којих је терапија кортикостероидима била контраиндикована или је већ постојала због других стања и болести

Сви пацијенти који се укључују у студију су оперисани због ХСДХ-а, према уобичајеном протоколу поступања.

3.2.1. Протокол лечења

Дијагноза ХСДХ-а поставља се на основу клиничке слике, неуролошког, и налаза КТ-е.

Обично се хируршко лечење разматра код пацијената са умереним или израженим симптомима и када је испуњен један од следећих критеријума (173):

- Дебљина $\geq 10\text{mm}$
- Померање средње линије $\geq 5\text{mm}$

Пацијенти са благим симптомима (обично блага, подношљива главобоља) и мањим хематомима се не оперишу одмах, већ добијају симптоматску терапију, и прате се контролном КТ-ом након месец дана, или раније када дође до прогресије симптома или неуролошког налаза, а тада се индикује операција.

3.2.2. Преоперативна припрема

Параметри крварења су проверавани у склопу преоперативне припреме, јер је одређени број ових пацијената добијао антикоагулантну или антиагрегациону терапију. Када су нађене значајне алтерације, ординирана је симптоматска и антиедематозна терапија, а операција одлагана до успостављања прихватљивих вредности. Када операција није могла да буде одложена, индикована је терапија препаратима витамина К или крвном плазмом до постизања вредности *INR* мање од 1,5 а *APTT* између 30-40с.

Прва доза профилактичког цефалоспоринског антибиотика друге генерације *Cefuroxime* (цефуроксим натријум, *Sandoz GmbH*, Аустрија) давана је пре операције, и ординирана је док се не уклони дренаж.

3.2.3. Хируршка процедура

Највећи број пацијената са ХСДХ-ом су били кандидати за трепанацију са дренажом. Процедура је најчешће извођена у локалној анестезији са или без анестезиолошког надзора у зависности од стања свести и општег стања пацијента-потреба за праћењем виталних параметара и одговарајућом интервенцијом анестезиолога (174).

Трепанација са дренажом због ХСДХ је код свих пацијената извођена уобичајеном институционалном техником: након инцизије над највећом дебљином хематома у постериорном аспект, кроз један трепански отвор се крстасто исече дура а потом пробије капсула, коагулишу ивице и пласира дренаж у субдурални простор. Субдурална шупљина се пропере 0,9% физиолошким раствором и постави једноставни систем за дренажу без вакуума.

Када постоји значајна акутна компонента у оквиру ХСДХ-а (обично као последица свежијег поновљеног крварења или повређивања) извођена је краниотомија и евакуација хематома.

3.2.4. Постоперативни период

Након операције је праћен статус пацијента. Код главобоље је ординан парацетамол. Код погоршања је КТ рађена одмах, док је код пацијентата чије је стање било боље или непромењено прва рутинска контролна КТ извођена током 24-48 сати након операције и верификована је позиција дрена, постојање резидуалне колекције, пнеумоцефалуса, и евентуалних компликација (трауматске, хеморагијске или исхемијске лезије).

На основу процене резидуалног налаза, пацијенти код којих је дошло до смањења дебљине ХСДХ-а за мање од 50% су сврстани у две групе:

У испитивану-дексаметазонску групу су укључени пацијенти код којих су после операције (након 5-7 дана) примењиване ниске дозе кортикостероида. Терапија је спровођена 21 дан, а пацијенти су добијали таблете дексаметазона - *Dexason* (Галеника АД, Београд, Србија) у две дневне дозе (у 7 и 13 часова) 2x2мг током првих 7 дана, потом 2x1мг других 7 дана, и 2x0,5мг трећих 7 дана (укупно 49мг), уз гастропротекцију (пантопразолом 20мг 2x1). У случају појаве нежељених ефеката терапија је обустављана. Такође се терапија није давала пацијентима код којих је администрација кортикостероида била контраиндикована.

У контролну групу су сврстани пацијенти који су после операције добијали само симптоматску терапију.

3.3. Инструменти мерења

Током периода праћења (6 месеци), пацијенти су се јављали унапред одређеном динамиком, и нотиране су све врсте компликација или неочекиваних КТ налаза. Прва контролна КТ главе извођена је месец дана након операције код пацијената који су добро, или раније (код погоршања). Када КТ не укаже на неурорадиолошку прогресију, а симптоми су у санацији исход се сматра задовољавајућим и извођена је још једна контролна КТ током 3. месеца. Уколико статус остане уредан, а контролна КТ укаже на сада већ регресију неурорадиолошког налаза, ординан је само контролни преглед за 3 месеца, без нове КТ-е.

3.3.1. Варијабле које се анализирају

Код свих пацијената иницијална процена је обухватала прикупљање следећих података: старост, пол, симптоми (главобоља, хемипареа, афазија, конфузија), процену неуролошког статуса клиничким скалама: Глазговска кома скала (*Glasgow coma scale (score) - GCS*) (175), и Марквалдерова класификација клиничког статуса код пацијената са ХСДХ (*Markwalder grading scale - MGS*) (23), као и преглед иницијалног КТ снимка са евидентирањем стране, локализације (лобусна расподела – фронтално, темпорално, паријетално, окципитално), дебљине ХСДХ, присуства акутне компоненте и псеудомембрана. Контралатерални ХСДХ и друге интракранијалне лезије су такође евидентирани.

Карактеристике пацијената од интереса су старост (године), пол, претходна неурохируршка операција(е), удружена обољења, вредности *INR* и *APTT*. Посебан осврт је усмерен на употребу статина, који су поред дексаметазона најчешће испитивани у превенцији рецидива ХСДХ (176, 177), због евентуалног синергистичког/кумулативног ефекта са дексаметазоном, а који ће бити анализирани у мултиваријантним моделима.

У склопу прегледа нотирани су симптоми и неуролошки налаз (посебно: главобоља, слабост, поремећај говора, поремећај стања свести и конфузности), као и вредности *GCS* (3-15) и *MGS* (0-5).

Преоперативном КТ процењене су карактеристике ХСДХ-а, укључујући страну, локализацију и највећу дебљину хематома, као и присуство акутне компоненте, псеудомембрана, контралатералног хематома или друге интракранијалне лезије. Локализација ХСДХ-а је нотирана у складу са присуством колекције у фронталном, темпоралном, паријеталном и окципиталном делу (Ф, Т, П, О).

Подаци о операцији се односе на врсту операције и анестезије.

Постоперативно се у склопу прегледа нотирани симптоми и неуролошки налаз, као и вредности *GCS*, *MGS* и модификоване Ранкин скале - *Modified Rankin scale* – *mRS*. Код уредног постоперативног налаза, пацијенти су отпуштани кући са препоруком за поштедни режим живота током месец дана, или у установу за рехабилитацију код одржавања дефицита.

Двадесет четири часа након операције контролном КТ верификована је адекватна позиција дренажног система, ефикасност дренажног система и евентуално постојање гасне колекције или паренхимских лезија, као и постојање и величина резидуалног хематома.

Гасна колекција (пнеумоцефалус) је дефинисан као минимални - присутне само појединачне партикуле гаса; умерен - сливне зоне гаса дебљине до 10 mm, без компресивног ефекта и са резидуалним хематомом између ваздуха и паренхима мозга; значајни - сливена зона гаса дебљине веће од 10 mm која изазива компресивни ефекат на мождани паренхим.

Рецидив је дефинисан као истострано повећање ХСДХ-а након операције, са развојем неуролошког дефицита, које изискује понављање операције (178).

Током праћења, обављан је неуролошки преглед након 1, 3 и 6 месеци или раније по потреби, као и КТ након месец дана од операције и током 3. месеца, а нотирани су се све врсте компликација или неочекиваних КТ налаза, укључујући и смртни исход.

Исход лечења је дефинисан као задовољавајући уколико није дошло до развоја рецидива, те није било потребе за поновном хируршком интервенцијом.

Постоперативна радиолошка анализа обухватала је процену ефикасности евакуације, присуства пнеумоцефалуса, и евентуалних паренхимских оштећења. Пнеумоцефалус је класификован у три степена: минималан (изоловане мехурићасте колекције), умерен (сливене зоне ваздуха до 10 mm без ефекта масе), и значајан (>10 mm са ефектом масе и компресијом можданог ткива).

Рецидив је дефинисан као поновно повећање дебљине ХСДХ на истој страни праћено погоршањем клиничког статуса, са индикацијом за поновну хируршку интервенцију.

3.4. Статистичка анализа

Дескриптивна статистика је коришћена за приказ основних карактеристика узорка.

Континуиране променљиве су приказане као аритметичке средине $\pm$ стандардне девијације за нормално расподељене податке или као медијане и интерквартилни распон за ненормалне дистрибуције. Категоријске променљиве су приказане као апсолутне и релативне учесталости (бројеви и проценти).

За поређење категоријских променљивих коришћени су χ^2 (хи-квадрат) тест независности и Fisher-ов егзактни тест у случајевима када су очекиване фреквенције биле мање од 5. Поређење средњих вредности континуалних променљивих између две групе је извршено употребом *Student-овог t-теста* (за нормалну расподелу) или *Mann-Whitney U* теста (за ненормалну расподелу).

Униваријантна логистичка регресија је коришћена за идентификацију појединачних фактора повезаних са појавом рецидива. Све променљиве са $p < 0,10$ у униваријантној анализи укључене су у мултиваријантни логистички модел како би се идентификовали независни предиктори. Мултиваријантна анализа је омогућила контрола потенцијалних конфузора као што су старост, дебљина ХСДХ, постоперативни GCS, присуство пнеумоцефалуса и примена кортикостероида.

Резултати су приказани као *Odds Ratio (OR)* са 95% интервалом поверења (*CI*), а ниво статистичке значајности је постављен на $p < 0,05$.

Поред основне анализе, спроведена је и *sensitivity* анализа искључивањем пацијената са значајним пнеумоцефалусом, како би се проверила стабилност резултата и смањено утицај потенцијалних екстремних вредности.

Извршене су и анализе подгрупа у односу на статус примене кортикостероида и присуство пнеумоцефалуса, како би се утврдиле интеракције између различитих фактора и клиничког исхода.

ROC анализа је спроведена ради одређивања оптималних прагова за појединачне променљиве. Оптимална гранична вредност постоперативне дебљине утврђена је применом *Youden*-овог индекса.

На крају, коришћени су и визуелни алати за графички приказ података, укључујући хистограме, бокс-плотове и бар графиконе ради лакшег тумачења резултата и илустрације кључних резултата у дисертацији.

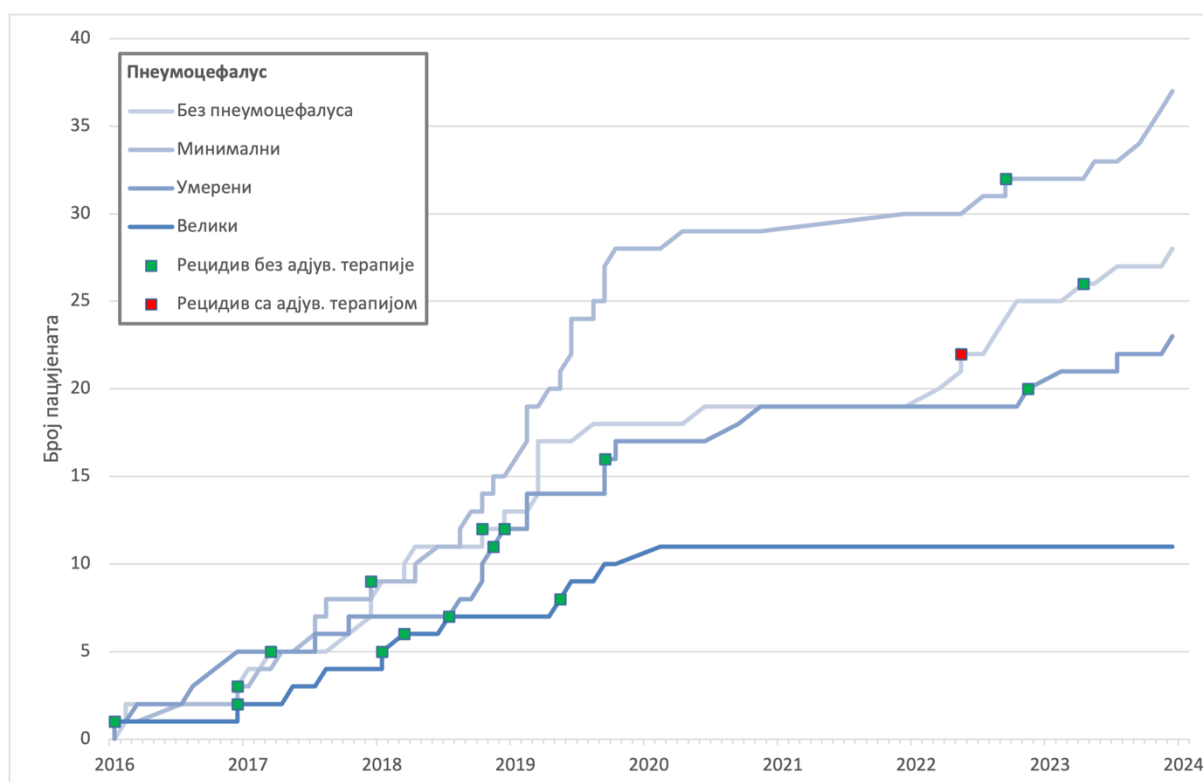
Сви подаци су унети у електронску базу и статистички обрађени уз употребу програма *IBM SPSS Statistics for Windows*, верзија 26.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, САД*).

3.5. Карактеристике укључених пацијената

Од укупно 194 пацијента који су оперисани у Клиници за неурохирургију Војномедицинске академије током периода од 2016. до 2024. г. Пет пацијената је искључено на основу критеријума, и подаци су прикупљени за укупно 187 пацијената.

У студију је на крају укључено 99 пацијената који су испуњавали све критеријуме за укључивање. Просечна старост пацијената износила је 74,0 година (распон: 38–93), при чему су већину чинили мушкарци (74,7%). Већина пацијената је при пријему имала потпуно очувано стање свести - GCS 15 (52,5%), док је према *Markwalder* скали најчешћи био 2 градус (45,5%), што указује на умерен неуролошки дефицит.

У погледу локализације, једнострани ХСДХ је био присутан код већине пацијената (86,9%), док је билатерални забележен код 13,1%. Присуство пнеумоцефалуса након операције било је забележено код преко половине пацијената, у различитим степенима. Адјувантна терапија дексаметазоном је примењена код 29 пацијената (29,3%), док су преостали чинили контролну групу.



Графикон 3.1 Појава рецидива код пацијената са различитим величинама пнеумоцефалуса са индикованом употребом адјувантне терапије ниским дозама кортикостероида

Графикон приказује кумулативни број пацијената са пнеумоцефалусом различите тежине (без, минимални, умерени, велики) у периоду од 2016. до 2024. године, као и појаву рецидива хематома у односу на примену адјувантне терапије ниским дозама дексаметазона. Укупно је било 17 рецидива, а само један је био у групи пацијената који су добијали адјувантну терапију.

4. РЕЗУЛТАТИ

Пацијенти за које су били доступни комплетни подаци (њих 187) укључени су у истраживање. Сви испитаници су подвргнути хируршком лечењу ХСДХ у посматраном периоду, а посебна пажња посвећена је процени резидуалне колекције након операције, као и њеном односу са учесталости рецидива. Овај приступ омогућио је систематично сагледавање постоперативног налаза, али и идентификацију групе пацијената са повећаним ризиком од поновне акумулације хематома.

Прва фаза анализе обухватила је процену различитих клиничких и радиолошких параметара, међу којима су посебно издвојени постоперативна максимална дебљина ХСДХ и проценат резидуалне колекције у односу на иницијалне димензије. Испитивањем повезаности ових параметара са појавом рецидива утврђено је да постоји јасна статистички значајна асоцијација између већег постоперативног резидуала и повећане вероватноће рецидива.

Табела 4.1 Демографске и преоперативне карактеристике свих пацијената.

	Сви пацијенти 187 (100%)	Мушкарци 137 (73,3%)	Жене 50 (26,7%)
Старост (године)	73,7 ± 11,5 (23-98)	74 ± 10,7 (45-98)	72,9 ± 13,8 (23-92)
Страна	180	132	48
Лева	109 (58,3%)	78 (56,9%)	31 (62%)
Десна	71 (38,0%)	54 (39,4%)	17 (34%)
Билатерални ХСДХ	55 (29,4%)	43 (31,4%)	12 (24%)
Преоп. ГКС	13,9 ± 2,2 (3-15)	14,1 ± 1,7 (6-15)	13,1 ± 3,1 (3-15)
Благ поремећај стања свести	161 (86,1%)	122 (89,1%)	39 (78%)
Умерен поремећај стања свести	13 (7,0%)	9 (6,6%)	4 (8%)
Тежак поремећај стања свести	9 (4,8%)	3 (2,2%)	6 (12%)
Преоп. <i>Markwalder</i> градус	2,2 ± 1,0 (0-5)	2,1 ± 0,9 (1-5)	2,4 ± 1,2 (0-5)
<i>Markwalder</i> гр. 0	2 (1,1%)	0 (0%)	2 (4%)
<i>Markwalder</i> гр. 1	40 (21,4%)	33 (24,1%)	7 (14%)
<i>Markwalder</i> гр. 2	80 (42,8%)	60 (43,8%)	20 (40%)
<i>Markwalder</i> гр. 3	32 (17,1%)	23 (16,8%)	9 (18%)
<i>Markwalder</i> гр. 4	15 (8,0%)	7 (5,1%)	8 (16%)
<i>Markwalder</i> гр. 5	3 (1,6%)	1 (0,7%)	2 (4%)
Преоп. дебљина ХСДХ (мм)	22,9 ± 6,9 (10-45)	23,3 ± 7 (10-45)	21,8 ± 6,6 (10-42)
Преоп. померање средње линије (мм)	8,3 ± 5,7 (-9-25)	8,1 ± 5,2 (-8-18)	8,8 ± 6,8 (-9-25)

Прикупљени су подаци за укупно 187 пацијената, од чега је 138 (73,8%) било мушког, а 49 (26,2%) женског пола. Просечна старост пацијената била је 74,0 ± 9,9 година код мушкараца и 73,7 ± 10,4 године код жена, без статистички значајне разлике ($p = 0,837843$). Лева страна мозга била је погођена код 92 (66,7%) мушкараца и 31 (63,3%) жене, десна страна код 46 (33,3%) мушкараца и 18 (36,7%) жена, без значајне разлике у

дистрибуцији страна ($p = 0,621082$). Билатерални хематоми били су присутни код 55 (39,9%) мушкараца и 15 (30,6%) жена ($p = 0,384788$).

Преоперативни GCS био је статистички значајно различит по полу ($p = 0,034048$), са средњим вредностима $13,2 \pm 2,1$ код мушкараца и $13,8 \pm 1,6$ код жена. Када се анализирају категорије GCS-а, благ поремећај свести (13–15) имало је 94 (68,1%) мушкараца и 37 (75,5%) жена, умерен (9–12) 27 (19,6%) мушкараца и 10 (20,4%) жена, а тежак (≤ 8) 17 (12,3%) мушкараца и 2 (4,1%) жене; разлика у дистрибуцији категорија такође је била статистички значајна ($p = 0,018825$). Преоперативни *Markwalder* градус био је нижи код жена ($1,7 \pm 1,1$) него код мушкараца ($2,0 \pm 1,2$), са $p = 0,048322$.

Преоперативна максимална дебљина хематома износила је $22,5 \pm 6,4$ mm код мушкараца и $21,0 \pm 6,8$ mm код жена ($p = 0,138708$), док је померање средње линије било $6,5 \pm 4,3$ mm код мушкараца и $6,1 \pm 4,3$ mm код жена ($p = 0,528259$); ове разлике нису биле статистички значајне.

Табела 4.2 Постоперативне карактеристике свих пацијената.

	Сви пацијенти 187 (100%)	Мушкарци 137 (73,3%)	Жене 50 (26,7%)
Постоп. ГКС	$14,3 \pm 2,2$ (3-15)	$14,4 \pm 1,8$ (3-15)	$13,8 \pm 3,1$ (3-15)
Благ поремећај стања свести	168 (89,8%)	124 (90,5%)	44 (88%)
Умерен поремећај стања свести	6 (3,2%)	6 (4,4%)	0 (0%)
Тежак поремећај стања свести	8 (4,3%)	3 (2,2%)	5 (10%)
Постп. <i>Markwalder</i> градус	$1,3 \pm 1,5$ (0-5)	$1,2 \pm 1,4$ (0-5)	$1,6 \pm 1,6$ (0-5)
<i>Markwalder</i> гр. 0	65 (34,8%)	48 (35%)	17 (34%)
<i>Markwalder</i> гр. 1	42 (22,5%)	32 (23,4%)	10 (20%)
<i>Markwalder</i> гр. 2	23 (12,3%)	17 (12,4%)	6 (12%)
<i>Markwalder</i> гр. 3	16 (8,6%)	10 (7,3%)	6 (12%)
<i>Markwalder</i> гр. 4	13 (7,0%)	7 (5,1%)	6 (12%)
<i>Markwalder</i> гр. 5	6 (3,2%)	4 (2,9%)	2 (4%)
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	$13 \pm 6,9$ (0-35)	$13,4 \pm 7,5$ (0-35)	$11,8 \pm 5,3$ (0-23)
Постоп. померање средње линије (мм)	$4,3 \pm 4,1$ (-4-17)	$4,3 \pm 4,1$ (-4-17)	$4,3 \pm 4,1$ (-4-14)
Пнеумоцефалус	160	117	43
Нема пнеумоцефалуса	38 (20,3%)	20 (14,6%)	18 (36%)
Минималан	65 (34,8%)	50 (36,5%)	15 (30%)
Умерен	30 (16,0%)	24 (17,5%)	6 (12%)
Велики	16 (8,6%)	14 (10,2%)	2 (4%)
Адјувантна терапија	183	134	49
Не	142 (75,9%)	103 (75,2%)	39 (78%)
Да	41 (21,9%)	31 (22,6%)	10 (20%)
Рецидив	163	120	43
Не	145 (77,5%)	105 (76,6%)	40 (80%)
Да	18 (9,6%)	15 (10,9%)	3 (6%)

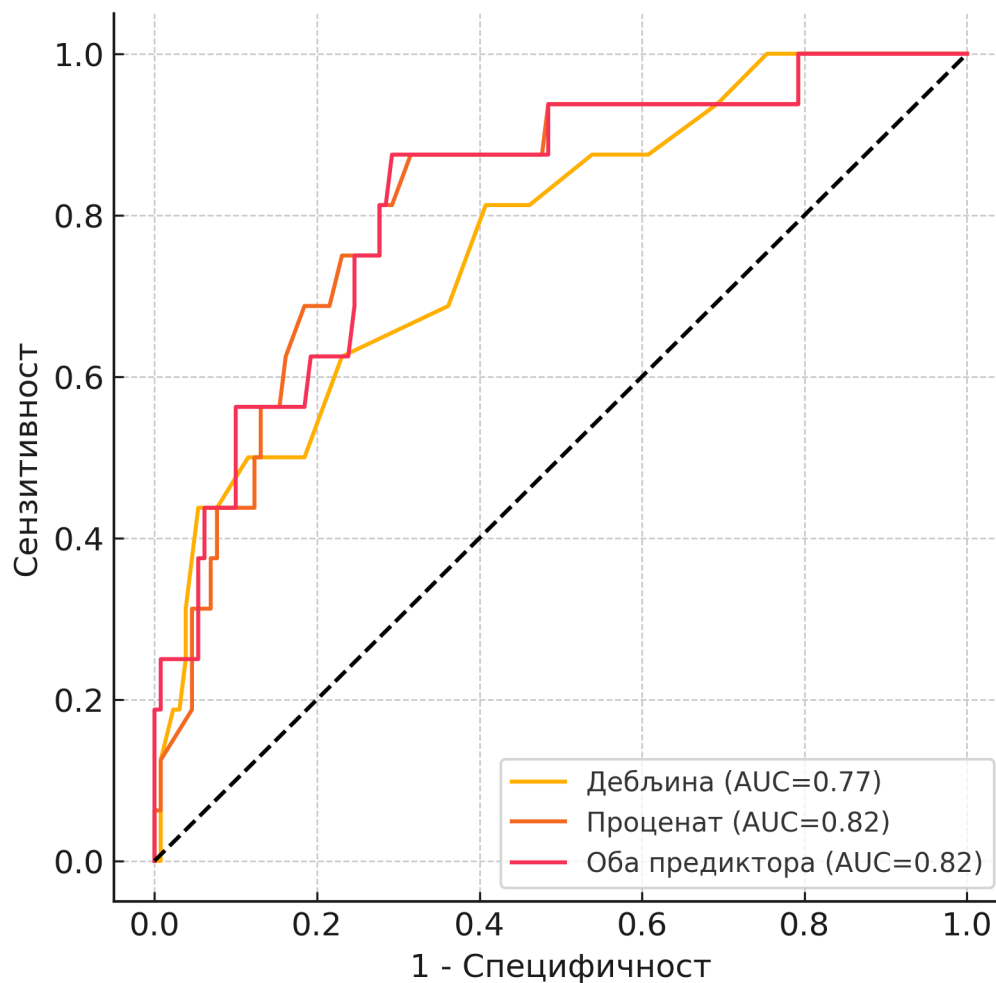
Постоперативни GCS није се статистички значајно разликовао између полова као нумеричка вредност ($p = 0,262809$), али је дистрибуција по категоријама показала значајну разлику ($p = 0,024687$). Благ поремећај свести постоперативно имало је 121 (87,7%) мушкарац и 47 (95,9%) жена, умерен 11 (8,0%) мушкараца и 2 (4,1%) жене, а тежак 6 (4,3%) мушкараца и ниједна жена. Постоперативни *Markwalder* градус био је сличан код оба пола ($p = 0,239044$).

Постоперативна максимална дебљина хематома била је $10,3 \pm 5,8$ mm код мушкараца и $9,8 \pm 5,7$ mm код жена ($p = 0,497080$). Померање средње линије после операције било је $2,2 \pm 2,5$ mm код мушкараца и $2,2 \pm 2,6$ mm код жена ($p = 0,966699$); разлике нису биле статистички значајне.

Величина пнеумоцефалуса показала је статистички значајну разлику по полу ($p = 0,028746$). Мушкарци су чешће имали умерен (15; 10,9%) или велики (7; 5,1%) пнеумоцефалус у односу на жене (умерен: 1; 2,0%, велики: 0; 0%), док је одсуство пнеумоцефалуса било чешће код жена (17; 34,7%) него код мушкараца (32; 23,2%). Минималан пнеумоцефалус је био најчешћи резултат у обе групе (84; 60,9% мушкараца и 31; 63,3% жена).

Адјувантна кортикостероидна терапија примењена је код 34 (24,6%) мушкараца и 12 (24,5%) жена ($p = 0,848176$), без разлике у учесталости. Рецидив се јавио код 17 (12,3%) мушкараца и 5 (10,2%) жена ($p = 0,478966$), такође без статистички значајне разлике.

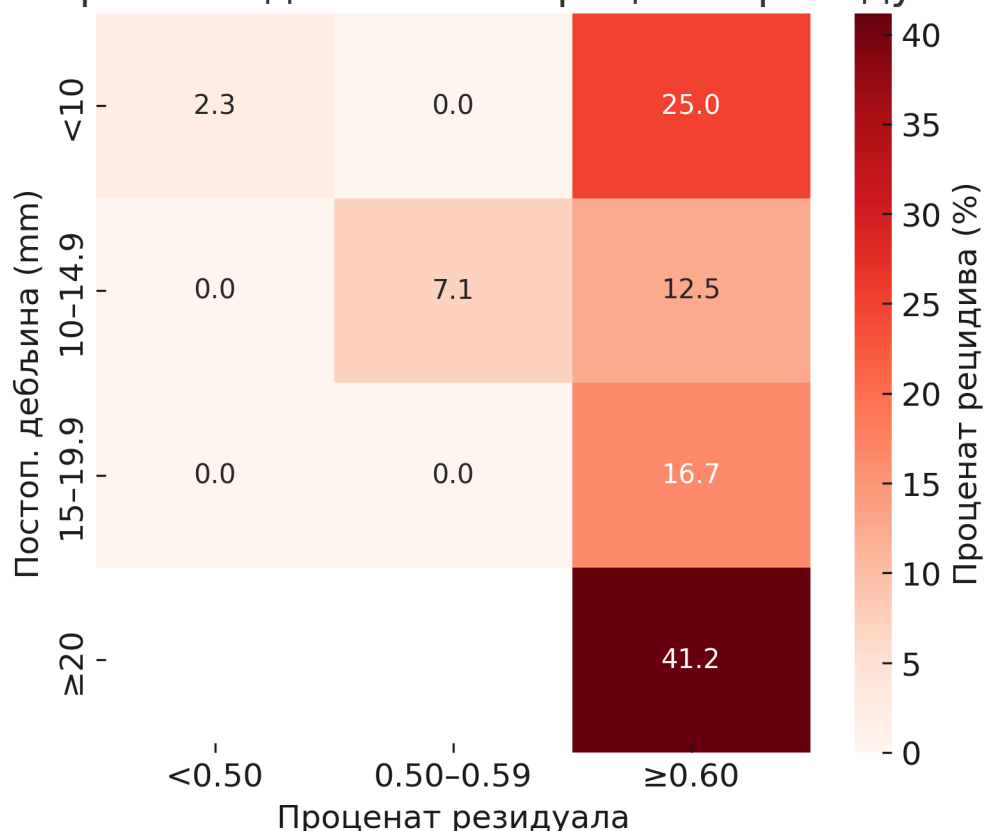
У циљу процене међусобног утицаја постоперативне максималне дебљине ХСДХ и процента резидуалне колекције у односу на преоперативне димензије, спроведена је комбинована анализа ових параметара. Резултати показују да оба параметра појединачно значајно корелирају са ризиком од рецидива, док њихова комбинација омогућава прецизнију идентификацију високоризичних пацијената.



Графикон 4.1. ROC криве за појединачне и комбиновани модел.

Анализом ROC кривих, оптимални праг постоперативне максималне дебљине износио је приближно 14 mm, док је за проценат резидуалне колекције оптимални праг био око 66,7% почетне дебљине хематома када је примењен *Youden*-ов индекс. Појединачно посматрано, проценат резидуалне колекције показује већу дискриминативну вредност у предикцији рецидива, док заједничко укључивање оба предиктора у модел повећава AUC, указујући на бољу свеукупну предиктивну моћ.

Мрежа ризика: дебљина × проценат резидуала



Графикон 4.2. Мрежа ризика на основу постоперативне дебљине ХСДХ и процента резидуалне колекције.

Анализа „мреже ризика“ показала је да је учесталост рецидива најнижа код пацијената са постоперативном дебљином мањом од 10–14,9 mm и процентом резидуалне колекције мањим од 50%. Ризик се значајно повећава код пацијената са дебљином од 15–19,9 mm када је проценат резидуума ≥50%, док је највећи ризик забележен код пацијената са постоперативном дебљином ≥20 mm у комбинацији са процентом резидуума ≥60%, што указује на синергистички ефекат ових параметара.

Ови резултати потврђују да је праг од 50% процента резидуалне колекције клинички оправдан за идентификацију пацијената са повећаним ризиком од рецидива, док праг од 60% додатно издваја мању, али изразито високоризичну групу. Истовремено, вредности постоперативне дебљине ≥15 mm, а нарочито ≥20 mm, додатно појачавају ризик, нарочито када су удружене са вишим процентом резидуалне колекције.

Ова комбинована процена је од посебног значаја у планирању постоперативног праћења и доношењу одлука о адјувантној терапији.

Детаљнија анализа показала је да је праг од 50% резидуалне колекције најадекватнија граница за раздвајање пацијената на групе са нижим и вишим ризиком од рецидива, јер обухвата довољно велики број испитаника и задржава високу статистичку значајност. Пацијенти код којих је резидуални хематом заузимао 50% или више од почетне дебљине имали су значајно већу учесталост рецидива у односу на оне испод овог прага. Ови резултати представљају основу за даљу стратификацију ризика, али и за селекцију

пацијената који би потенцијално могли имати користи од додатних терапијских мера након стандардне хируршке евакуације хематома.

У наставку су представљени резултати анализе клиничких, демографских и радиолошких података 99 пацијената који су оперисани због ХСДХ и испунили све критеријуме за укључивање.

Подаци су приказани методима дескриптивне статистике, упоредних анализа и логистичке регресије, са посебним фокусом на факторе повезане са појавом рецидива и утицајем адјувантне терапије ниским дозама дексаметазона.

Категоричке варијабле приказане као фреквенције и проценти, нумеричке варијабле су приказане на средњу вредност и стандардна девијација као и екстремне вредности.

Поред тога, анализиране су старосне подгрупе, појаве компликација и могуће повезаности између клиничких исхода и радиолошких налаза. Сви резултати приказани су у табеларном и графичком формату, уз одговарајуће статистичке показатеље.

Табела 4.3 Основне карактеристике испитаника

	Сви пацијенти 99 (100%)
Старост (године)	74,1 ± 9,5 (38 – 93)
Пол	
Мушкарци	74 (74,7%)
Жене	25 (25,3%)
Страна	
Лева	63 (63,6%)
Десна	36 (36,4%)
Билатерални ХСДХ	33 (33,3%)
Преоп. ГКС	
Благ поремећај стања свести	87 (87,9%)
Умерен поремећај стања свести	8 (8,1%)
Тежак поремећај стања свести	4 (4,0%)
Преоп. Markwalder градус	
Markwalder гр. 0	0 (0%)
Markwalder гр. 1	23 (23,2%)
Markwalder гр. 2	49 (49,5%)
Markwalder гр. 3	17 (17,2%)
Markwalder гр. 4	8 (8,1%)
Markwalder гр. 5	2 (2,0%)
Преоп. дебљина ХСДХ (мм)	22,2 ± 6,2
Преоп. померање средње линије (мм)	7,5 ± 5,7
Постоп. ГКС	
Благ поремећај стања свести	93 (93,9%)
Умерен поремећај стања свести	4 (4,0%)
Тежак поремећај стања свести	2 (2,0%)
Постп. Markwalder градус	
Markwalder гр. 0	34 (34,3%)
Markwalder гр. 1	34 (34,3%)
Markwalder гр. 2	49 (24,7%)
Markwalder гр. 3	17 (8,6%)
Markwalder гр. 4	8 (4,0%)
Markwalder гр. 5	2 (1,0%)
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	15,9 ± 6,2
Постоп. померање средње линије (мм)	4,1 ± 4,1
Пнеумоцефалус	
Нема пнеумоцефалуса	28 (28,3%)
Минималан	37 (37,4%)
Умерен	23 (23,2%)
Велики	11 (11,1%)
Адјувантна терапија	
Не	70 (70,7%)
Да	29 (29,3%)
Рецидив	
Не	82 (82,8%)
Да	17 (17,2%)

Старосна структура показује да је реч о претежно старијој популацији (просек 74,1 година). Већина пацијената су мушкарци (75%), а ХСДХ су чешће били левострани. Више од половине пацијената је имало потпуну очувану свест пре операције (GCS 15), док је *Markwalder* градус 2 доминирао као најчешћи неуролошки статус. Минималан пнеумоцефалус је забележен код 37% пацијената, док је 29% добијало адјувантну терапију дексаметазоном.

Табела 4.4. Клиничке и радиолошке карактеристике по статусу адјувантне терапије

	Без адјувантне терапије 70 (70,7%)	Са адјувантном терапијом 29 (29,3%)
Старост (године)	73,3 ± 9,9	75,8 ± 8,4
Пол		
Мушкарци	53 (75,7%)	21 (72,4%)
Жене	17 (24,3%)	8 (27,6%)
Страна		
Лева	45 (64,3%)	18 (62,1%)
Десна	25 (35,7%)	11 (37,9%)
Билатерални ХСДХ	20 (28,6%)	13 (44,8%)
Преоп. ГКС		
Благ поремећај стања свести	60 (85,7%)	27 (93,1%)
Умерен поремећај стања свести	8 (11,4%)	0 (0,0%)
Тежак поремећај стања свести	2 (2,9%)	2 (6,9%)
Преоп. Markwalder градус		
Markwalder гр. 0	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Markwalder гр. 1	13 (18,6%)	10 (34,5%)
Markwalder гр. 2	38 (54,3%)	11 (37,9%)
Markwalder гр. 3	13 (18,6%)	4 (13,8%)
Markwalder гр. 4	4 (5,7%)	4 (13,8%)
Markwalder гр. 5	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Преоп. дебљина ХСДХ (мм)	22,2 ± 5,8	22,3 ± 7,2
Преоп. померање средње линије (мм)	7,4 ± 5,4	7,7 ± 6,3
Постоп. ГКС		
Благ поремећај стања свести	65 (92,9%)	28 (96,6%)
Умерен поремећај стања свести	4 (5,7%)	0 (0,0%)
Тежак поремећај стања свести	1 (1,4%)	1 (3,4%)
Постп. Markwalder градус		
Markwalder гр. 0	19 (27,1%)	12 (41,4%)
Markwalder гр. 1	23 (32,9%)	11 (37,9%)
Markwalder гр. 2	13 (18,6%)	2 (6,9%)
Markwalder гр. 3	9 (12,9%)	4 (13,8%)
Markwalder гр. 4	4 (5,7%)	0 (0,0%)
Markwalder гр. 5	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	15,9 ± 5,8	15,9 ± 7,1
Постоп. померање средње линије (мм)	4,5 ± 4,1	3,2 ± 4,0
Пнеумоцефалус		
Нема пнеумоцефалуса	20 (28,6%)	8 (27,6%)
Минималан	22 (31,4%)	15 (51,7%)
Умерен	18 (25,7%)	5 (17,2%)
Велики	10 (14,3%)	1 (3,4%)
Рецидив		
Не	54 (77,1%)	28 (96,6%)
Да	16 (22,9%)	1 (3,4%)

У групи пацијаната која је добијала адјувантне терапију ниским дозама дексаметазона било је 29 пацијената, а у контролној, без адјувантне терапије - 70. Пацијенти са адјувантном терапијом били су нешто старији (просек 75,8 према 73,3 година). Дистрибуција пола, GCS и *Markwalder* оцена је била слична, без очигледне разлике. Примећен је нешто већи удео билатералног ХСДХ и минималног пнеумоцефалуса код пацијената који су добијали адјувантну терапију. Просечна дебљина ХСДХ и померање средње линије након операције били су веома слични у обе групе.

Табела 4.5. Клиничке и радиолошке карактеристике по рецидиву

	Без рецидива 82	Рецидив 17
Старост (године)	73,6 ± 9,8	76,0 ± 7,6
Пол		
Мушкарци	60 (73,2%)	14 (82,4%)
Жене	22 (26,8%)	3 (17,6%)
Страна		
Лева	51 (62,2%)	12 (70,6%)
Десна	31 (37,8%)	5 (29,4%)
Билатерални ХСДХ	28 (34,1%)	5 (29,4%)
Преоп. ГКС	44 (53,7%)	8 (47,1%)
Благ поремећај стања свести	73 (89,0%)	14 (82,4%)
Умерен поремећај стања свести	5 (6,1%)	3 (17,6%)
Тежак поремећај стања свести	4 (4,9%)	0 (0,0%)
Преоп. Markwalder градус	39 (47,6%)	10 (58,8%)
Markwalder гр. 0		
Markwalder гр. 1	21 (25,6%)	2 (11,8%)
Markwalder гр. 2	39 (47,6%)	10 (58,8%)
Markwalder гр. 3	14 (17,1%)	3 (17,6%)
Markwalder гр. 4	7 (8,5%)	1 (5,9%)
Markwalder гр. 5	1 (1,2%)	1 (5,9%)
Преоп. дебљина ХСДХ (мм)	22,0 ± 6,1	23,4 ± 7,0
Преоп. померање средње линије (мм)	7,2 ± 5,8	9,0 ± 5,0
Постоп. ГКС		
Благ поремећај стања свести	80 (97,6%)	13 (76,5%)
Умерен поремећај стања свести	1 (1,2%)	3 (17,6%)
Тежак поремећај стања свести	1 (1,2%)	1 (5,9%)
Постп. Markwalder градус		
Markwalder гр. 0	29 (35,4%)	2 (11,8%)
Markwalder гр. 1	28 (34,1%)	6 (35,3%)
Markwalder гр. 2	11 (13,4%)	4 (23,5%)
Markwalder гр. 3	9 (11,0%)	4 (23,5%)
Markwalder гр. 4	4 (4,9%)	0 (0,0%)
Markwalder гр. 5	1 (1,2%)	1 (5,9%)
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	15,0 ± 5,4	20,2 ± 7,9
Постоп. померање средње линије (мм)	3,5 ± 3,7	7,2 ± 4,4
Пнеумоцефалус		
Нема пнеумоцефалуса	24 (29,3%)	4 (23,5%)
Минималан	34 (41,5%)	3 (17,6%)
Умерен	19 (23,2%)	4 (23,5%)
Велики	5 (6,1%)	6 (35,3%)
Адјувантна терапија		
Не	54 (65,9%)	16 (94,1%)
Да	28 (34,1%)	1 (5,9%)

Рецидив се јавио код 17 пацијената (17.2%), док их је 82 (82.8%) имало једнократан ток болести без рецидива. Пацијенти са рецидивом били су нешто старији у просеку (76.0 према 73.6 година). Учесталост *Markwalder* градуса 2, као и GCS 15, била је слична у обе групе. Велики пнеumoцефалус је био знатно чешћи у групи са рецидивом (35.3% према 6.1%), што указује на потенцијалну улогу интракранијалног ваздуха у механизму рецидива. Постоперативна дебљина ХСДХ је била знатно већа код пацијената са рецидивом. Адјувантна терапија ниским дозама дексаметазона била је знатно мање заступљена у рецидивној групи.

Табела 4.6. Униваријантна логистичка регресија за рецидив

	OR (95% CI)	р-вредност
Старост (године)	0,03 (-0,03 - 0,09)	0,351
Пол		
Мушкарци	0,54 (-0,8 - 1,88)	0,432
Жене	Реф.	Реф.
Страна		
Лева	0,38 (-0,76 - 1,51)	0,514
Десна	Реф.	Реф.
Билатерални ХСДХ	-0,22 (-1,36 - 0,92)	0,707
Преоп. ГКС	-0,1 (-0,35 - 0,15)	0,44
Благ поремећај стања свести	Реф.	Реф.
Умерен поремећај стања свести	1,19 (-0,35 - 2,73)	0,129
Тежак поремећај стања свести	Н.П.	Н.П.
Преоп. Markwalder градус		
Markwalder гр. 0		
Markwalder гр. 1	Реф.	Реф.
Markwalder гр. 2	0,45 (-0,6 - 1,51)	0,4
Markwalder гр. 3	0,04 (-1,33 - 1,41)	0,954
Markwalder гр. 4	-0,4 (-2,56 - 1,76)	0,716
Markwalder гр. 5	1,62 (-1,2 - 4,45)	0,26
Преоп. дебљина ХСДХ (мм)	0,04 (-0,05 - 0,12)	0,408
Преоп. померање средње линије (мм)	0,06 (-0,04 - 0,15)	0,232
Постоп. ГКС	-0,51 (-0,88 - -0,15)	0,006
Благ поремећај стања свести		
Умерен поремећај стања свести	2,85 (0,52 - 5,19)	0,017
Тежак поремећај стања свести	1,62 (-1,2 - 4,45)	0,26
Постп. Markwalder градус		
Markwalder гр. 0	Реф.	Реф.
Markwalder гр. 1	0,05 (-1,04 - 1,15)	0,928
Markwalder гр. 2	0,69 (-0,6 - 1,97)	0,296
Markwalder гр. 3	0,91 (-0,4 - 2,23)	0,174
Markwalder гр. 4	Н.П.	Н.П.
Markwalder гр. 5	1,62 (-1,2 - 4,45)	0,26
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	0,12 (0,04 - 0,21)	0,003
Постоп. померање средње линије (мм)	0,23 (0,09 - 0,38)	0,002
Пнеумоцефалус		
Нема пнеумоцефалуса	Реф.	Реф.
Минималан	-1,2 (-2,52 - 0,13)	0,076
Умерен	0,02 (-1,21 - 1,25)	0,975
Велики	2,13 (0,78 - 3,47)	0,002
Адјувантна терапија	-2,12 (-4,19 - -0,04)	0,045

Н.П. – није могуће проценити због сепарације података

Ниједна демографска променљива (старост, пол, страна ХСДХ) није имала статистички значајну везу са појавом рецидива. Пнеумоцефалус озбиљног степена имао је најјачу везу са рецидивом ($OR = 8.40$, $p = 0.002$). Већа дебљина ХСДХ након операције је значајно повећавала ризик од рецидива ($OR = 1.13$, $p = 0.003$). Примена адјувантне терапија ниским дозама дексаметазона значајно је смањивала вероватноћу рецидива ($OR = 0.12$, $p = 0.045$).

Табела 4.7. Мултиваријантна логистичка регресија за рецидив

	OR (95% CI)	р-вредност
Постоп. ГКС	0,65 (0,39–1,08)	0,093
Постп. <i>Markwalder</i> градус	1,44 (0,84–2,48)	0,19
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	1,15 (1,03–1,29)	0,013
Адјувантна терапија	0,09 (0,01–1,29)	0,076
Пнеумоцефалус		
Нема пнеумоцефалуса	Реф,	Реф,
Минималан	0,45 (0,06–3,40)	0,442
Умерен	0,58 (0,09–3,60)	0,562
Велики	5,47 (0,86–34,87)	0,072

Дебљина ХСДХ након операције остала је једини статистички значајан предиктор рецидива ($p = 0.013$). Адјувантни дексаметазон задржао је снажан заштитни ефекат, али без статистичке значајности ($p = 0.076$). Постоперативни GCS и *Markwalder* показују тренд, али нису достигли ниво значајности.

Табела 4.8. Sensitivity анализа без пацијената са озбиљним пнеумоцефалусом

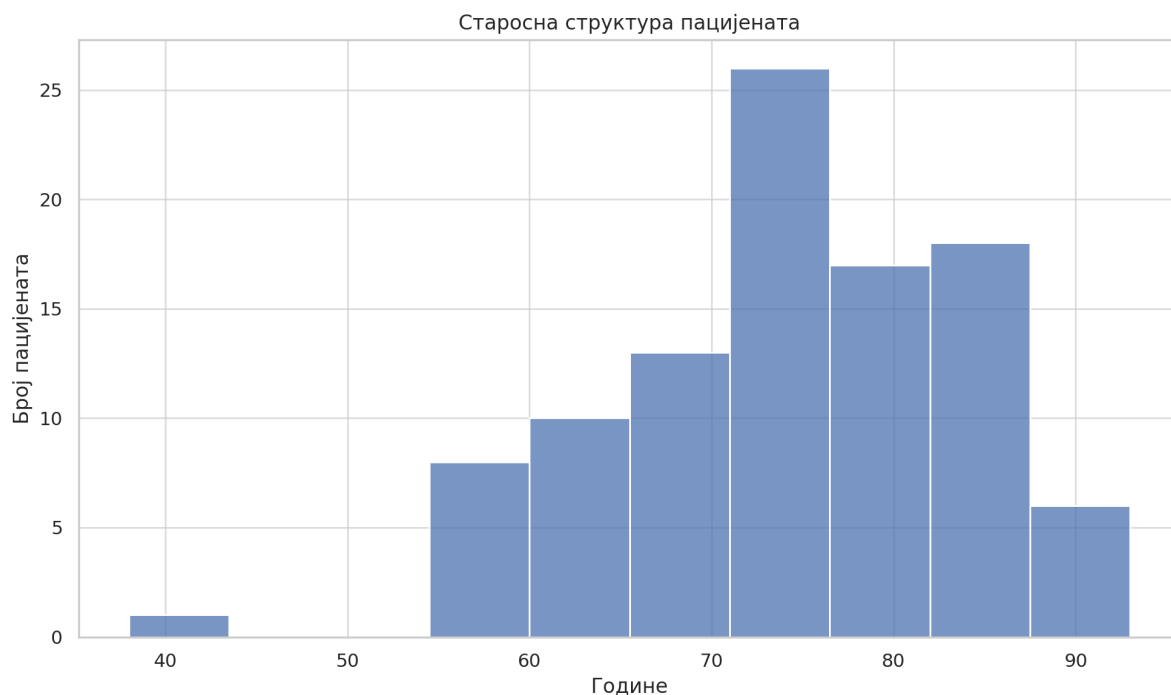
	OR (95% CI)	р-вредност
Постоп. ГКС	0,62 (0,31–1,25)	0,182
Постп. <i>Markwalder</i> градус	1,63 (0,87–3,06)	0,129
Постоп. дебљина ХСДХ (мм)	1,23 (1,07–1,42)	0,005
Адјувантна терапија	0,17 (0,01–2,38)	0,188
Пнеумоцефалус		
Нема пнеумоцефалуса	Реф.	Реф.
Минималан	0,41 (0,04–3,82)	0,432
Умерен	0,55 (0,08–3,86)	0,546

И након искључења пацијената са озбиљним пнеумоцефалусом, дебљина ХСДХ остаје статистички значајан предиктор рецидива ($p = 0.005$). Остале променљиве показују сличан тренд као у главном моделу, али не достижу статистичку значајност. Ово потврђује да је резидуална дебљина ХСДХ поуздан предиктор рецидива, и говори у прилог о рационалној употреби адјувантне терапије ниским дозама дексаметазона код ове рецидивом угрожене групе пацијената.

Табела 4.9. Смртност у зависности од рецидива.

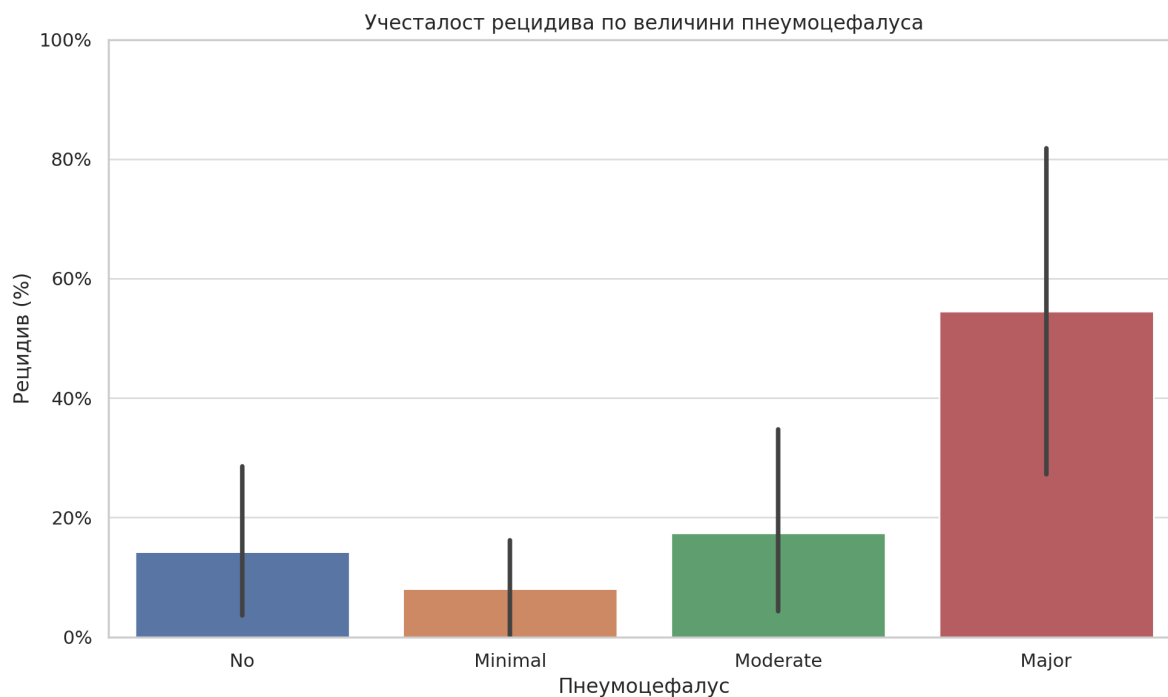
	Умрли (n,%)	Преживели (n,%)
Без рецидива	10 (12,2%)	72 (87,8%)
Рецидив	6 (35,3%)	11 (64,7%)

Морталитет је био значајно већи у групи са рецидивом: 35.3% у односу на 12.2% у групи без рецидива. Разлика је статистички значајна ($p = 0.029$), а ризик од смртог исхода је скоро четири пута већи код пацијената са рецидивом ХСДХ.



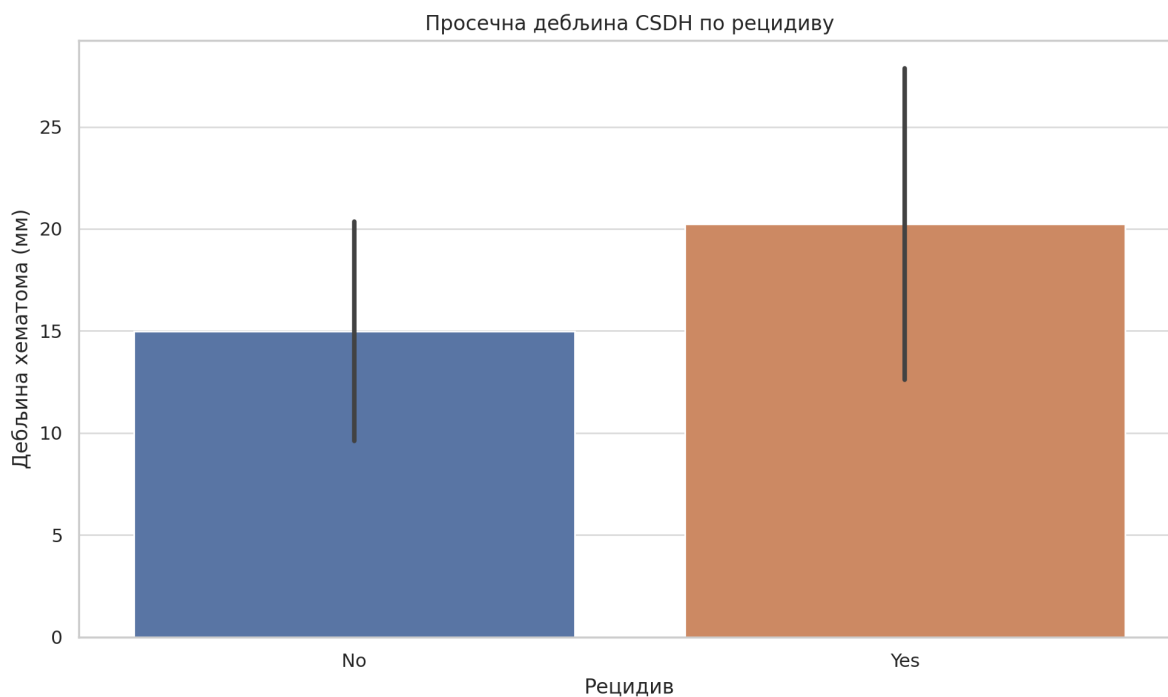
Графикон 4.3. Старосна структура пацијената

Хистограм приказује расподелу узраста пацијената у узорку од 99 испитаника. Већина пацијената припада старосној групи између 70 и 80 година, што је у складу са епидемиолошким подацима о већој инциденцији ХСДХ у старијој популацији. Распон узраста је од 38 до 93 године, док је просечна старост износила 74.1 годину.



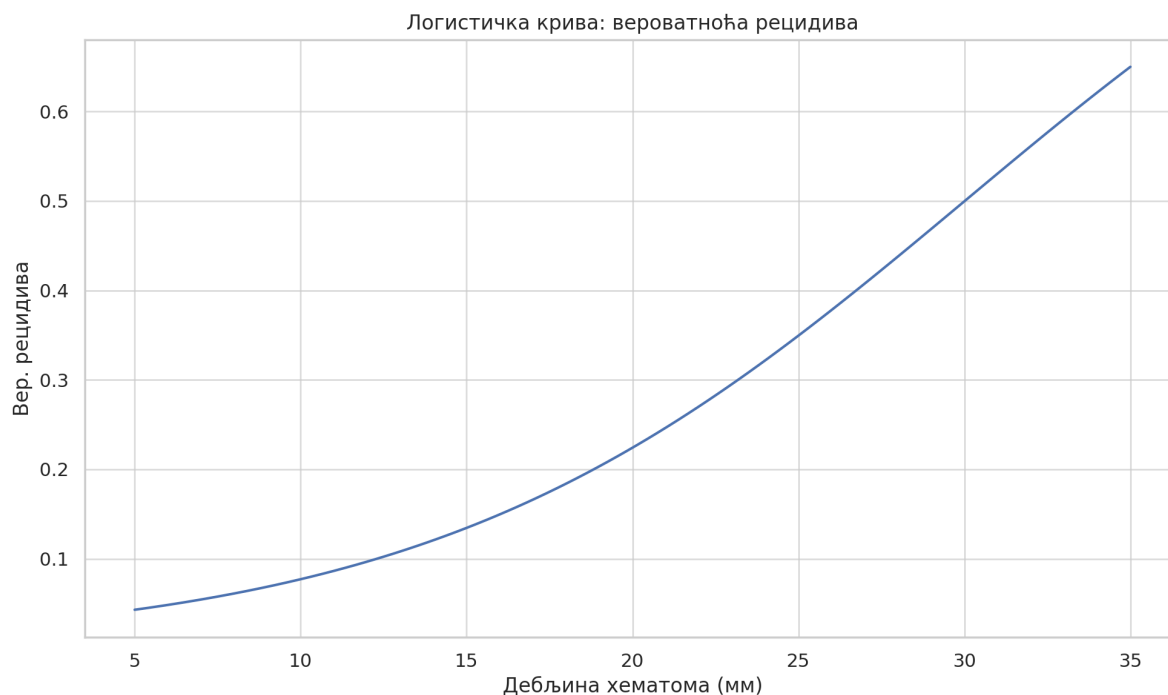
Графикон 4.4. Учесталост рецидива по величини пнеумоцефалуса

Овај графикон илуструје проценат пацијената који су доживели рецидив у односу на степен постоперативног пнеумоцефалуса. Највиши проценат рецидива забележен је код пацијената са озбиљним пнеумоцефалусом (више од 35%), што указује на потенцијалну улогу резидуалног интракранијалног ваздуха у патогенези рецидива ХСДХ. Учесталост рецидива опада са мањим количинама пнеумоцефалуса.



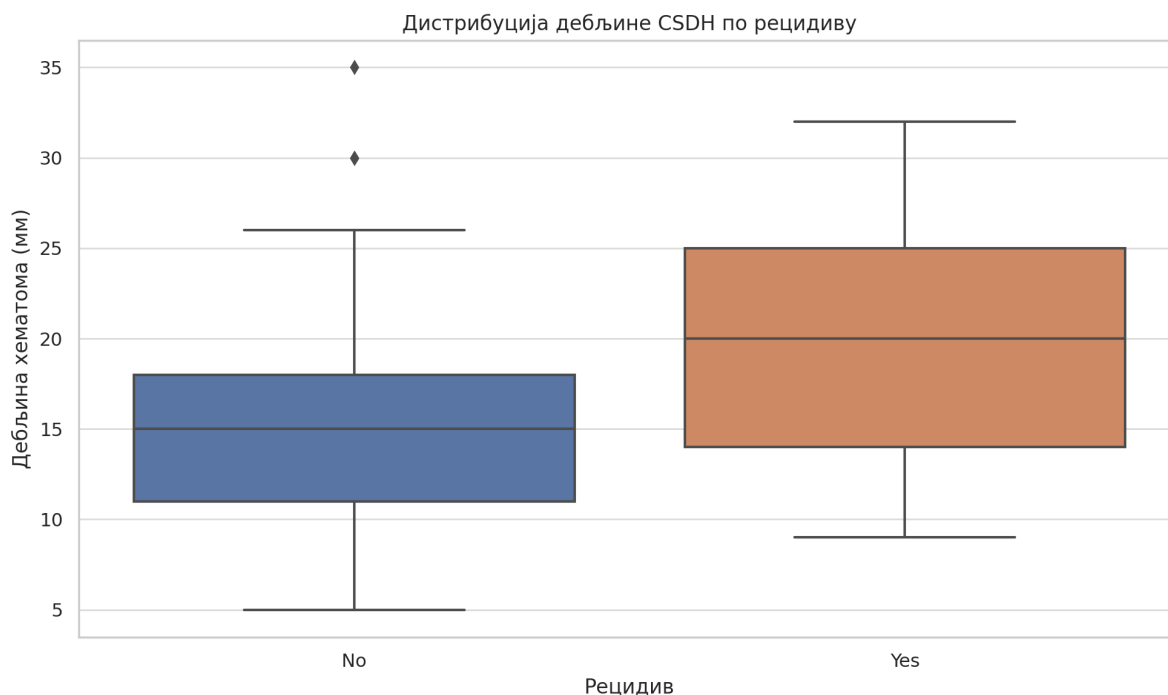
Графикон 4.5. Просечна дебљина ХСДХ у односу на рецидив

Пацијенти који су имали рецидив имали су значајно већу постоперативну дебљину ХСДХ у поређењу са пацијентима без рецидива. Просечна дебљина у рецидивној групи износила је приближно 20 мм, док је у групи без рецидива била око 15 мм, а разлика је статистички значајна ($p = 0,010$).



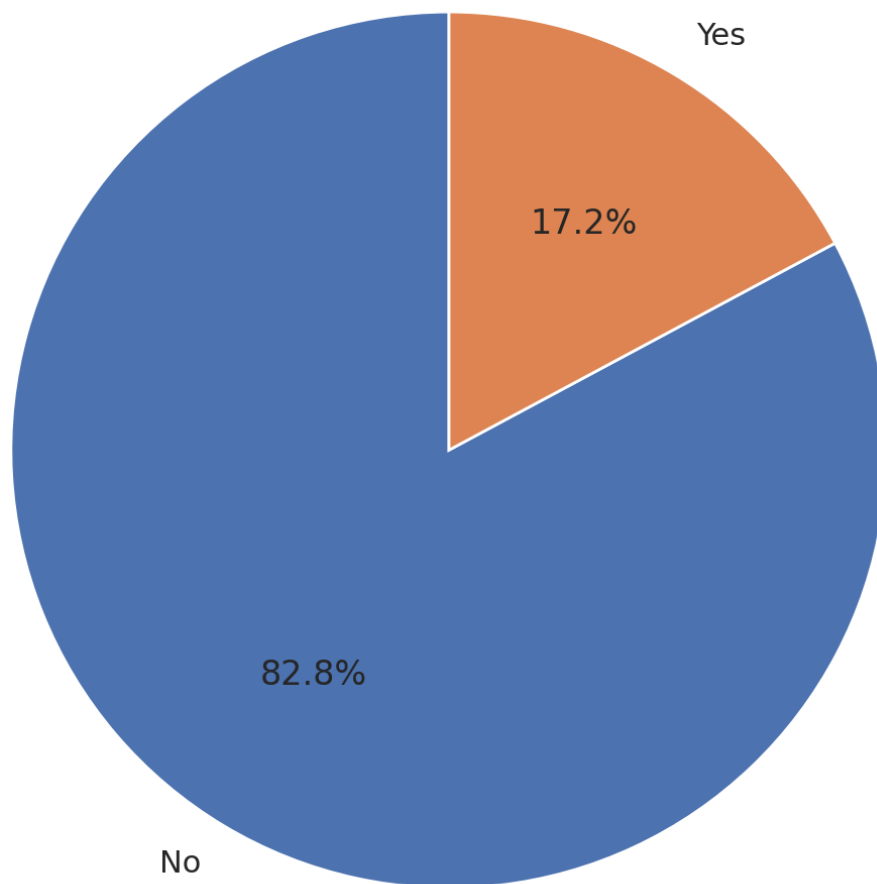
Графикон 4.6. Логистичка крива – вероватноћа рецидива по дебљини ХСДХ

Логистичка регресиона анализа показује експоненцијални раст вероватноће рецидива са порастом дебљине резидуалног ХСДХ након операције. Овај резултат указује да чак и релативно мали пораст дебљине знатно повећава ризик од поновног накупљања ХСДХ. Крива може послужити као основа за клиничко одлучивање о додатној терапији или интензивнијем праћењу.



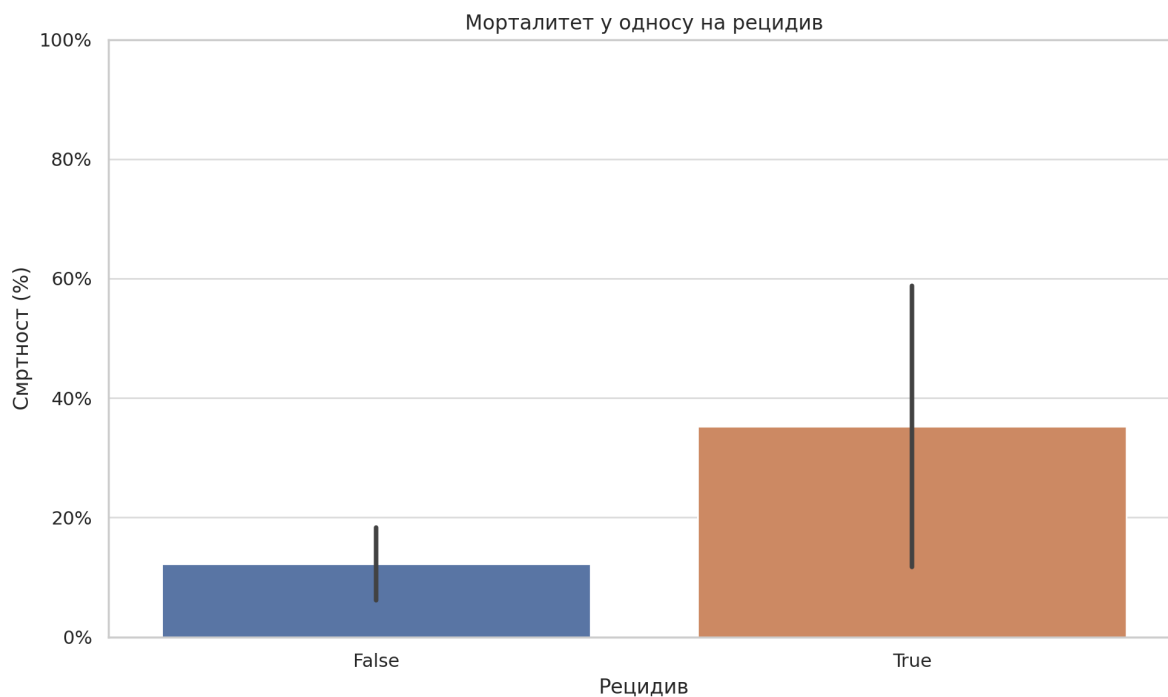
Графикон 4.7. *Box-plot* дебљине ХСДХ по рецидиву

Box-plot илуструје распон и медијану дебљине ХСДХ у групама са и без рецидива. У групи пацијената са рецидивом присутна је не само већа медијана, већ и шира дистрибуција вредности, што указује на варијабилније клиничке токове. Подаци поткрепљују улогу дебљине ХСДХ као важног ризик фактора.



Графикон 4.8. Учесталост рецидива.

Рецидив је забележен код 17 пацијената (17.2%), док је већина, 82 пацијената (82.8%) имала ток болести без рецидива. Иако мањина, рецидив представља клинички значајан проблем због потенцијалне потребе за реоперацијом, дуже хоспитализације и компликација.



Графикон 4.9. Морталитет у односу на рецидив.

Морталитет је био значајно већи у групи са рецидивом ХСДХ – 35.3% у поређењу са 12.2% у групи без рецидива. Овај резултат је статистички значајан ($p = 0.029$) и указује да рецидиви не само да продужавају болничко лечење већ и значајно повећавају ризик од смртог исхода.

5. ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације указују да је примена ниских доза дексаметазона као постоперативне адјувантне терапије код болесника са значајним резидуалним ХСДХ безбедна и да може довести до смањења стопе рецидива, а тиме и потребе за поновном операцијом или ендоваскуларним третманом. Рецидив ХСДХ је и даље једна од најважнијих компликација, са директним утицајем на исход лечења, дужину хоспитализације, економски терет и квалитет живота пацијената.

Код особа са великим постоперативним резидуумом (>50%), ризик за поновно накупљање хематома је посебно висок, што их чини погодном популацијом за циљану превентивну терапију. Антиинфламаторна својства дексаметазона, у овом контексту има патофизиолошки утемељен ефекат - смањење локалне инфламације, инхибицију неоангиогенезе као последице инфламаторног процеса, и стабилизацију неоваскуларних структура, што све заједно води превенцији рецидива. Ова запажања отварају простор за даља, методолошки ригорозна испитивања оптималне дозе, трајања и индикација за примену ниских доза дексаметазона, са циљем стандардизације протокола и минимизације потенцијалних нежељених ефеката. Истовремено, она подстичу дискусију о индивидуализованом постоперативном приступу, заснованом на раном радиолошком праћењу и процени ризика од рецидива.

Када је реч о утицају на стопу рецидива, резултати овог истраживања у складу су са резултатима више новијих студија које указују да кортикостероиди могу имати корист као адјувантна терапија хируршком лечењу ХСДХ (10, 11, 15). Међутим, према нашем искуству, овај ефекат је клинички значајан пре свега код болесника са повећаним ризиком од рецидива. Конкретно, наша анализа је показала да је у групи пацијената високог ризика, која је примала адјувантну терапију ниским дозама дексаметазона, стопа рецидива износила свега 3,4%, док је у контролној групи, која није добијала ову терапију, она била значајно већа — 22,9%. Овај резултат је у складу са извештајима других аутора који су показали да додавање кортикостероида стандардном хируршком поступку може смањити вероватноћу поновног накупљања хематома, нарочито код пацијената са већим постоперативним резидуумом или са факторима који успоравају ресорпцију. Додатно, мета-анализе истичу да је ефекат кортикостероида израженији у подгрупама високог ризика, што додатно подржава наш селективни терапијски приступ.

Патофизиолошка основа потенцијално повољног ефекта кортикостероида у лечењу ХСДХ највероватније је повезана са њиховим израженим антиинфламаторним својствима. Као што је више студија показало, инфламација има кључну улогу у настанку и прогресији ХСДХ-а (1, 2). Кортикостероиди могу ублажити ове процесе смањењем концентрације проинфламаторних медијатора у резидуалном садржају хематома, што би иначе могло да покрене нови талас ангиогенезе и фибринолизе, и тиме услови поновно крварење или рецидив (8). Наше истраживање било је усмерено искључиво на групу болесника високог ризика за рецидив, конкретно оне код којих је постоперативно заостало више од 50% иницијалног волумена ХСДХ-а. Ови пацијенти имају повећан ризик од поновног накупљања због значајне количине преосталог хематома, која механички и биохемијски одржава инфламаторни циклус и онемогућава потпуну ресорпцију (7).

Иако наши резултати указују на потенцијалну корист ниских доза дексаметазона, закључке је потребно тумачити са опрезом због релативно малог броја испитаника у студији. У групи леченој адјувантним ниским дозама дексаметазона, рецидив је забележен код само једног пацијента (3,4%), док је у контролној групи овај исход регистрован код 16 пацијената (22,9%). Овај податак, иако статистички ограничен величином узорка, снажно потврђује да је испитивана популација заиста представљала групу високог ризика за рецидив (7). Овако изражена разлика у апсолутним процентима рецидива клинички је значајна и у складу је са претходним запажањима да би примена кортикостероида могла имати највећи ефекат у строго селектованим подгрупама високог ризика.

Резултати нашег истраживања потврђују значај постоперативног радиолошког налаза у предвиђању ризика од рецидива ХСДХ. Утврђено је да и постоперативна максимална дебљина хематома и проценат резидуалне колекције имају снажну појединачну асоцијацију са ризиком од рецидива, при чему комбиновано укључивање ова два параметра значајно повећава предиктивну моћ модела. Праг од $\geq 50\%$ процента резидуалне колекције идентификован је као клинички и статистички релевантан за издвајање групе пацијената са повећаним ризиком, док праг од $\geq 60\%$ додатно селекује мању подгрупу са изразито високим ризиком. Слично, постоперативна дебљина ≥ 15 mm, а нарочито ≥ 20 mm, у комбинацији са већим процентом резидуума, носи знатно већи ризик од рецидива.

Наши налази су у складу са појединим претходним студијама које истичу важност постоперативног волумена или дебљине резидуалне колекције као предиктора рецидива. *Weigel* и сар. (104) и *Torihashi* и сар. (178) указују да већа количина преостале колекције након операције значајно повећава вероватноћу поновног формирања хематома. Недавне анализе *Mehra* и сар. (179) и *Soleman* и сар. (180) додатно истичу улогу квантитативних радиолошких параметара, укључујући дебљину и волумен, у процени ризика. Ипак, у већини објављених радова праг за висок ризик није стандардизован – често се користе субјективне или хетерогене дефиниције „значајне“ резидуалне колекције.

Постоперативна максимална дебљина ХСДХ-а показала се као доследан и статистички значајан предиктор рецидива, како у униваријантној ($OR = 1,18$; 95% CI: 1,06–1,31; $p = 0,003$), тако и у мултиваријантној анализи ($OR = 1,29$; 95% CI: 1,03–1,63; $p = 0,029$). Ови резултати указују да је већи волумен резидуалног хематома један од кључних фактора који доприноси рецидиву, највероватније услед недовољне реекспанзије мозга и перзистирајуће инфламаторне активности у субдуралном простору. Важан резултат је да се ефекат адјувантне терапије кортикостероидима чинио израженијим код болесника са већим постоперативним колекцијама, што подржава концепт селективне примене засноване на раној постоперативној радиолошкој процени.

Дефинисањем прага од 50% резидуалне колекције ХСДХ као клинички значајне границе, у комбинацији са процентом резидуума омогућава бољу стратификацију ризика, што може бити од посебне користи у доношењу одлука о интензивнијем постоперативном праћењу или примени адјувантне терапије.

Пнеумоцефалус може значајно компликовати ток и исход лечења ХСДХ-а, јер је препознат као независан предиктор рецидива (27). У униваријантној анализи, велики пнеумоцефалус био је статистички значајно повезан са повећаним ризиком рецидива ($OR = 8,40$; $p = 0,002$), при чему је рецидив забележен код 35,3% пацијената у овој категорији.

Умерени пнеумоцефалус није показао повезаност, док је минимални имао тренд ка заштитном ефекту. У мултиваријантној анализи, велики пнеумоцефалус је задржао снажну повезаност са рецидивом (OR = 5,47; $p = 0,072$). Ови резултати указују да минимизација или превенција пнеумоцефалуса (позиционирањем пацијента, аспирацијом ваздуха, терапијом кисеоником) може допринети смањењу ризика од рецидива.

Подаци из студије *Hutchinson* и сар. показали су учесталост било какве инфекције од 6,4% код пацијената лечених дексаметазоном у поређењу са 1% у плацебо групи, док је инфекција хируршког места забележена код 1,7% пацијената (13). У нашем истраживању, значајни нежељени ефекти нису забележени. Један пацијент из контролне групе развио је површну инфекцију ране, а један из групе која је примала дексаметазон пријавио је несаницу, без потребе за медицинском интервенцијом. Ови резултати указују да примењени нискодозни режим има повољан безбедносни профил.

Више студија је истраживало различите режиме примене кортикостероида код ХСДХ-а. Стандардни режим подразумева постепено смањење дозе током две недеље, почевши од 8 mg два пута дневно (20). Високодозне терапије (~124–300 mg) повезане су са повећаним ризиком од хипергликемије, хипертензије, поремећаја сна и конфузије (18). Наш нискодозни режим (39 mg током три недеље) није обухваћен великим рандомизованим студијама, али доступни подаци (23) и наши резултати указују на потенцијалну ефикасност и добар безбедносни профил. Ипак, оптимална доза, време почетка и јасне индикације за примену ниских доза кортикостероида код ХСДХ-а и даље нису дефинисани (30), што захтева даља проспективна рандомизована истраживања.

Ретроспективни дизајн, мали број пацијената (посебно у групи која је примала дексаметазон), као и дискреционо одлучивање хирурга о примени терапије представљају кључна ограничења. Примена *propensity score* прилагођавања смањила је селекциони бајас, али не може заменити предности рандомизације.

Резултати студије представљају добру основу за будућа, методолошки ригорозна истраживања која би требало да буду дизајнирана као проспективне, рандомизоване контролисане студије које ће омогућити поузданије закључке о ефектима адјувантне терапије ниским дозама кортикостероида (дексаметазона) код пацијената са ХСДХ. Посебну пажњу треба усмерити на испитивање различитих дозних режима и трајања терапије, као и на дебљину, волумен и процентуални однос резидуалне колекције у односу на преоперативну на КТ-и. Поред тога, неопходно је систематски пратити све потенцијалне нежељене ефекте, укључујући метаболичке, психијатријске и гастроинтестиналне компликације, како би се прецизније одредила безбедносна граница примене. На основу оваквих налаза могао би се развити јединствен протокол лечења који би унапредио исходе и смањио ризик од рецидива.

6. ЗАКЉУЧАК

1. Адјувантна терапија ниским дозама дексаметазона може имати улогу у селективној превенцији рецидива код пацијената са великим постоперативним резидуалним колекцијама, у одсуству контраиндикација.
2. Већа постоперативна дебљина хематома, нижи постоперативни GCS и присуство масивног пнеумоцефалуса идентификовани су као главни предиктори рецидива.
3. Пацијенти са резидуалном колекцијом >50% након операције представљају групу у високом ризику од рецидива и захтевају посебно разматрање у постоперативном менаџменту.
4. Примена адјувантна терапије ниским дозама дексаметазона (укупно 39 mg, током 3 недеље) након дренаже код пацијената са резидуалном колекцијом ХСДХ >50% повезана је са нижом стопом рецидива у односу на контролу (3,4% наспрам 22,9%).
5. Заштитни ефекат дексаметазона потврђен је у униваријантној анализи (OR = 0,12; $p = 0,045$) и остао изражен у мултиваријантној анализи (OR = 0,09; $p = 0,076$), иако без статистичке значајности због малог узорка.
6. Механизам деловања дексаметазона вероватно се заснива на смањењу локалне упале и активности проинфламаторних медијатора у резидуалној колекцији, чиме се прекида циклус ангиогенезе, фибринолизе и поновног крварења.
7. Озбиљни нежељени ефекти терапије кортикостероидима (дексаметазоном) нису забележени.
8. Резултати треба да се тумаче са опрезом због ретроспективног дизајна студије и ограниченог броја пацијената.
9. Потребна су даља проспективна, рандомизована истраживања ради дефинисања оптималних индикација, дозе и трајања за адјувантну терапију ниским дозама дексаметазона код пацијената са ХСДХ.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Foelholm R, Walimo O. Epidemiology of chronic subdural haematoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 1975;32(3-4):247-50.
2. Adhiyaman V, Asghar M, Ganeshram KN, Bhowmick BK. Chronic subdural haematoma in the elderly. *Postgrad Med J*. 2002;78(916):71-5.
3. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D, Chia HL, Jalloh I, Smielewski P, et al. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9695):1067-73.
4. World Health O. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
5. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Whitfield PC, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. *Journal of neuroinflammation*. 2017;14(1):108.
6. Baechli H, Nordmann A, Bucher HC, Gratzl O. Demographics and prevalent risk factors of chronic subdural haematoma: results of a large single-center cohort study. *Neurosurgical review*. 2004;27(4):263-6.
7. Brennan PM, Kolias AG, Joannides AJ, Shapey J, Marcus HJ, Gregson BA, et al. The management and outcome for patients with chronic subdural hematoma: a prospective, multicenter, observational cohort study in the United Kingdom. *J Neurosurg*. 2017;127(4):732-9.
8. Gelabert-Gonzalez M, Iglesias-Pais M, Garcia-Allut A, Martinez-Rumbo R. Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2005;107(3):223-9.
9. Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):937-43.
10. Sabri SM, Annuar N, Rahman NLA, Musairah SK, Mutalib HA, Subagia IK. Major Trends in Ageing Population Research: A Bibliometric Analysis from 2001 to 2021. *Proceedings*. 2022;82(1):19.
11. Guénot M. [Chronic subdural hematoma: historical studies]. *Neurochirurgie*. 2001;47(5):461-3.
12. Lee KS. History of Chronic Subdural Hematoma. *Korean J Neurotrauma*. 2015;11(2):27-34.
13. Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat*. 1996;189 (Pt 2)(Pt 2):417-30.
14. Moskala M, Goscinski I, Kaluza J, Polak J, Krupa M, Adamek D, et al. Morphological aspects of the traumatic chronic subdural hematoma capsule: SEM studies. *Microsc Microanal*. 2007;13(3):211-9.
15. Inglis K. Subdural haemorrhage, cysts and false membranes; illustrating the influence of intrinsic factors in disease when development of the body is normal. *Brain*. 1946;69(3):157-94.
16. Haines DE. On the question of a subdural space. *Anat Rec*. 1991;230(1):3-21.
17. Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet*. 2004;363(9406):392-4.
18. Lee KS. Chronic Subdural Hematoma in the Aged, Trauma or Degeneration? *J Korean Neurosurg Soc*. 2016;59(1):1-5.
19. Jeong EO, Choi SW, Lim JW, Kwon HJ, Kim SH, Koh HS, et al. Effectiveness of Cortical Atrophy Scale and Indirect Indices of Brain Atrophy to Predict Chronic Subdural Hematoma in Older Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2016;12(2):112-7.

20. Han S-B, Choi S-W, Song S-H, Youm J-Y, Koh H-S, Kim S-H, et al. Prediction of Chronic Subdural Hematoma in Minor Head Trauma Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2014;10(2):106-11.
21. Ju MW, Kim SH, Kwon HJ, Choi SW, Koh HS, Youm JY, et al. Comparison between Brain Atrophy and Subdural Volume to Predict Chronic Subdural Hematoma: Volumetric CT Imaging Analysis. *Korean J Neurotrauma*. 2015;11(2):87-92.
22. Lee JJ, Won Y, Yang T, Kim S, Choi C-s, Yang J. Risk Factors of Chronic Subdural Hematoma Progression after Conservative Management of Cases with Initially Acute Subdural Hematoma. *Korean J Neurotrauma*. 2015;11(2):52-7.
23. Markwalder TM. Chronic subdural hematomas: a review. *J Neurosurg*. 1981;54(5):637-45.
24. Yamashita T, Friede RL. Why do bridging veins rupture into the virtual subdural space? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(2):121-7.
25. D'Abbondanza JA, Loch Macdonald R. Experimental models of chronic subdural hematoma. *Neurol Res*. 2014;36(2):176-88.
26. Crooks DA. Pathogenesis and biomechanics of traumatic intracranial haemorrhages. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;418(6):479-83.
27. Asan Z. Growth Potential of Subdural Hematomas Under Clinical Observation: Which Subdural Hematomas Tend to Grow and Why They Do. *World Neurosurg*. 2018;113:e598-e603.
28. Lee KS, Bae WK, Doh JW, Bae HG, Yun IG. Origin of chronic subdural haematoma and relation to traumatic subdural lesions. *Brain Inj*. 1998;12(11):901-10.
29. Oh JS, Shim JJ, Yoon SM, Lee KS. Influence of Gender on Occurrence of Chronic Subdural Hematoma; Is It an Effect of Cranial Asymmetry? *Korean J Neurotrauma*. 2014;10(2):82-5.
30. Oishi M, Toyama M, Tamatani S, Kitazawa T, Saito M. Clinical factors of recurrent chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41(8):382-6.
31. Laviv Y, Rappaport ZH. Risk factors for development of significant chronic subdural hematoma following conservative treatment of acute subdural hemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2014;28(6):733-8.
32. Izumihara A, Yamashita K, Murakami T. Acute subdural hematoma requiring surgery in the subacute or chronic stage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(5):323-8.
33. Lucke-Wold BP, Turner RC, Josiah D, Knotts C, Bhatia S. Do Age and Anticoagulants Affect the Natural History of Acute Subdural Hematomas? *Arch Emerg Med Crit Care*. 2016;1(2).
34. Lee JJ, Won Y, Yang T, Kim S, Choi CS, Yang J. Risk Factors of Chronic Subdural Hematoma Progression after Conservative Management of Cases with Initially Acute Subdural Hematoma. *Korean J Neurotrauma*. 2015;11(2):52-7.
35. Ahn JH, Jun HS, Kim JH, Oh JK, Song JH, Chang IB. Analysis of Risk Factor for the Development of Chronic Subdural Hematoma in Patients with Traumatic Subdural Hygroma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016;59(6):622-7.
36. Ohno K, Suzuki R, Masaoka H, Matsushima Y, Inaba Y, Monma S. Chronic subdural haematoma preceded by persistent traumatic subdural fluid collection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(12):1694-7.
37. Kristof RA, Grimm JM, Stoffel-Wagner B. Cerebrospinal fluid leakage into the subdural space: possible influence on the pathogenesis and recurrence frequency of chronic subdural hematoma and subdural hygroma. *J Neurosurg*. 2008;108(2):275-80.
38. Jafari N, Gesner L, Koziol JM, Rotoli G, Hubschmann OR. The Pathogenesis of Chronic Subdural Hematomas: A Study on the Formation of Chronic Subdural Hematomas and Analysis of Computed Tomography Findings. *World Neurosurg*. 2017;107:376-81.

39. Heula AL, Sajanti J, Majamaa K. Procollagen propeptides in chronic subdural hematoma reveal sustained dural collagen synthesis after head injury. *J Neurol*. 2009;256(1):66-71.
40. Sajanti J, Majamaa K. High concentrations of procollagen propeptides in chronic subdural haematoma and effusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):522-4.
41. Holl DC, Volovici V, Dirven CMF, Peul WC, van Kooten F, Jellema K, et al. Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World neurosurgery*. 2018;116:402-11 e2.
42. Nouri A, Gondar R, Schaller K, Meling T. Chronic Subdural Hematoma (cSDH): A review of the current state of the art. *Brain Spine*. 2021;1:100300.
43. Hong HJ, Kim YJ, Yi HJ, Ko Y, Oh SJ, Kim JM. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 2009;71(2):161-5; discussion 5-6.
44. Mishra R, Deora H, Florez-Perdomo WA, Moscote-Salazar LR, Garcia-Ballestas E, Rahman MM, et al. Clinical and Radiological Characteristics for Recurrence of Chronic Subdural Hematoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol Int*. 2022;14(3):683-95.
45. Mori K, Maeda M. Surgical treatment of chronic subdural hematoma in 500 consecutive cases: clinical characteristics, surgical outcome, complications, and recurrence rate. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41(8):371-81.
46. Wang YC, Lin CW, Shen CC, Lai SC, Kuo JS. Tissue plasminogen activator for the treatment of intraventricular hematoma: the dose-effect relationship. *J Neurol Sci*. 2002;202(1-2):35-41.
47. Brazdzionis J, Patchana T, Wiginton JGt, Wacker MR, Menoni R, Miulli DE. Intracatheter Tissue Plasminogen Activator for Chronic Subdural Hematomas after Failed Bedside Twist Drill Craniostomy: A Retrospective Review. *Cureus*. 2019;11(12):e6472.
48. Ito H, Yamamoto S, Komai T, Mizukoshi H. Role of local hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*. 1976;45(1):26-31.
49. Yadav YR, Parihar V, Namdev H, Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(4):330-42.
50. Merrill SA, Khan D, Richards AE, Kalani MA, Patel NP, Neal MT. Functional recovery following surgery for chronic subdural hematoma. *Surg Neurol Int*. 2020;11:450.
51. Nisson PL, Francis J, Michel M, Patil S, Uchikawa H, Veeravagu A, et al. Focal motor weakness and recovery following chronic subdural hematoma evacuation. *J Neurosurg*. 2024;141(6):1739-46.
52. Sangondimath G, Chhabra HS, Venkatesh R, Nanda A, Tandon V. A rare case of chronic subdural haematoma presenting with paraparesis: A case report and review of literature. *J Clin Orthop Trauma*. 2015;6(4):265-8.
53. Blaauw J, Hertog HMD, Holl DC, Thüss NS, van der Gaag NA, Jellema K, et al. The cognitive status of chronic subdural hematoma patients after treatment: an exploratory study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(3):701-9.
54. Fahmi A, Kustono H, Adhistira KS, Subianto H, Utomo B, Turchan A. Chronic subdural hematoma-induced parkinsonism: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;208:106826.
55. Wijamunige ES, Dharmawardene VI. Chronic subdural hematoma presenting as reversible Parkinson-like symptoms and bladder and bowel dysfunction in a patient with schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2021;63(1):110-2.
56. Iliescu IA, Constantinescu AI. Clinical evolutionary aspects of chronic subdural haematomas - literature review. *J Med Life*. 2015;8 Spec Issue(Spec Issue):26-33.

57. Markwalder TM, Steinsiepe KF, Rohner M, Reichenbach W, Markwalder H. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg.* 1981;55(3):390-6.
58. Kwon SM, Lee MH, Seo Y, Kim YI, Oh HJ, Kim KH, et al. A Radiological Assessment of Chronic Subdural Hematomas. *Korean J Neurotrauma.* 2022;18(1):12-21.
59. Rauhala M, Luoto TM, Huhtala H, Iverson GL, Niskakangas T, Öhman J, et al. The incidence of chronic subdural hematomas from 1990 to 2015 in a defined Finnish population. *J Neurosurg.* 2020;132(4):1147-57.
60. Nayil K, Ramzan A, Sajad A, Zahoor S, Wani A, Nizami F, et al. Subdural hematomas: an analysis of 1181 Kashmiri patients. *World Neurosurg.* 2012;77(1):103-10.
61. Tzioumi D, Oates RK. Subdural hematomas in children under 2 years. Accidental or inflicted? A 10-year experience. *Child Abuse Negl.* 1998;22(11):1105-12.
62. Nomura S, Kashiwagi S, Fujisawa H, Ito H, Nakamura K. Characterization of local hyperfibrinolysis in chronic subdural hematomas by SDS-PAGE and immunoblot. *Journal of Neurosurgery.* 1994;81(6):910-3.
63. Saito K, Ito H, Hasegawa T, Yamamoto S. Plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex and alpha 2-plasmin inhibitor in chronic subdural hematoma. *J Neurosurg.* 1989;70(1):68-72.
64. Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. *Journal of Neurosurgery.* 2001;95(2):256-62.
65. Callovinini GM, Bolognini A, Callovinini G, Gammone V. Primary enlarged craniotomy in organized chronic subdural hematomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(5):349-56.
66. Goto H, Ishikawa O, Nomura M, Tanaka K, Nomura S, Maeda K. Magnetic resonance imaging findings predict the recurrence of chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(2):173-8.
67. Tsutsumi S, Sugiyama N, Ueno H, Ishii H. Are there characteristic indicators for increased pressure in chronic subdural hematoma? *J Clin Neurosci.* 2024;121:42-6.
68. Akhaddar A, Hall W, Turgut A. Subdural Hematoma. Past to Present to Future Management 2021.
69. Lee KS, Shim JJ, Yoon SM, Doh JW, Yun IG, Bae HG. Acute-on-Chronic Subdural Hematoma: Not Uncommon Events. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;50(6):512-6.
70. Cattalani A, Grasso VM, Vitali M, Gallesio I, Magrassi L, Barbanera A. Transcranial color-coded duplex sonography for evaluation of midline-shift after chronic-subdural hematoma evacuation (TEMASE): A prospective study. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2017;162:101-7.
71. Herzberg M, Boy S, Hölscher T, Ertl M, Zimmermann M, Ittner K-P, et al. Prehospital stroke diagnostics based on neurological examination and transcranial ultrasound. *Critical ultrasound journal.* 2014;6:3.
72. Lee EJ, Lee MY, Hung YC. The application of transcranial Doppler sonography in patients with chronic subdural haematoma. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(8):835-9.
73. Shimizu S, Mochizuki T, Osawa S, Kumabe T. Intraoperative Ultrasonography during Drainage for Chronic Subdural Hematomas: A Technique to Release Isolated Deep-seated Hematomas--Technical Note. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(9):761-5.
74. Parlato C, Guarracino A, Moraci A. Spontaneous resolution of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol.* 2000;53(4):312-5; discussion 5-7.
75. Kim HC, Ko JH, Yoo DS, Lee SK. Spontaneous Resolution of Chronic Subdural Hematoma : Close Observation as a Treatment Strategy. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(6):628-36.

76. Lodewijkx R, Foppen M, Slot KM, Vandertop WP, Verbaan D. Recurrent Chronic Subdural Hematoma After Burr-Hole Surgery and Postoperative Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oper Neurosurg*. 2023;25(3):216-41.
77. Vazquez S, Gold J, Spirollari E, Akmal S, Hanft SJ. The story of dexamethasone and how it became one of the most widely used drugs in neurosurgery. *J Neurosurg*. 2024;140(4):1191-7.
78. Allison A, Edlmann E, Kolias AG, Davis-Wilkie C, Mee H, Thelin EP. Statistical analysis plan for the Dex-CSDH trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a 2-week course of dexamethasone for adult patients with a symptomatic chronic subdural haematoma. 2019;20:698.
79. Chan DY, Sun TFD, Poon WS. Steroid for chronic subdural hematoma? A prospective phase IIB pilot randomized controlled trial on the use of dexamethasone with surgical drainage for the reduction of recurrence with reoperation. 2015;1:30.
80. Delgado L, x00F, pez PD, Mart, x00Ed, n-Velasco V, et al. Dexamethasone treatment in chronic subdural haematoma. 2009;20:346.
81. Delgado-López PD, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Rodríguez-Salazar A, Galacho-Harriero AM, Fernández-Arconada O. Dexamethasone treatment in chronic subdural haematoma. *Neurocirugía (Astur)*. 2009;20(4):346-59.
82. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Thelin EP, Hutchinson PJ, Carpenter KLH. Dexamethasone reduces vascular endothelial growth factor in comparison to placebo in post-operative chronic subdural hematoma samples: A target for future drug therapy? *Front Neurol*. 2022;13:952308.
83. Thotakura AK, Marabathina NR. Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma with Steroids. *World Neurosurgery*. 2015;84(6):1968-72.
84. Yao Z, Hu X, Ma L, You C. Dexamethasone for chronic subdural haematoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2037-44.
85. .
86. Cárdenas G, Bobes RJ, Fragoso G, Pérez-Osorio NI, Hernández M, Espinosa A, et al. Pharmacokinetic Study of Intranasal Dexamethasone and Methylprednisolone Compared with Intravenous Administration: Two Open-Label, Single-Dose, Two-Period, Two-Sequence, Cross-Over Study in Healthy Volunteers. *Pharmaceutics*. 2022;15(1).
87. Prasad GL, Beedkar S, Arjun MA, Pai A. Corticosteroids for non-operative treatment of symptomatic Markwalder grades 1 and 2 chronic subdural hematomas: A retrospective study of 35 cases. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 0.
88. Sun TF, Boet R, Poon WS. Non-surgical primary treatment of chronic subdural haematoma: Preliminary results of using dexamethasone. *Br J Neurosurg*. 2005;19(4):327-33.
89. Hutchinson PJ, Edlmann E, Hanrahan JG, Bulters D, Zolnourian A, Holton P, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of a two-week course of dexamethasone for adult patients with a symptomatic Chronic Subdural Haematoma (Dex-CSDH trial). 2024;28:12.
90. Chari A, Hocking KC, Broughton E, Turner C, Santarius T, Hutchinson PJ, et al. Core outcomes and common data elements in chronic subdural hematoma: a systematic review of the literature focusing on reported outcomes. 2016;33:1212.
91. Hutchinson PJ, Edlmann E, Bulters D, Zolnourian A, Holton P, Suttner N. Trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. 2020;383:2616.
92. Kolias AG, Chari A, Santarius T, Hutchinson PJ. Chronic subdural haematoma: modern management and emerging therapies. 2014;10:570.
93. Hutchinson PJ, Edlmann E, Bulters D, Zolnourian A, Holton P, Suttner N, et al. Trial of Dexamethasone for Chronic Subdural Hematoma. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2616-27.

94. Henaux P-L, Le Reste P-J, Laviolle B, Morandi X. Steroids in chronic subdural hematomas (SUCRE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18.
95. Holl DC, Volovici V, Dirven CMF, van Kooten F, Miah IP, Jellema K. Corticosteroid treatment compared with surgery in chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. 2019;161:1231.
96. Kageyama H, Toyooka T, Tsuzuki N, Oka K. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid. *J Neurosurg*. 2013;119(2):332-7.
97. Kutty RK, Leela SK, Sreemathyamma SB, Sivanandapanicker JL, Asher P, Peethambaran A, et al. The Outcome of Medical Management of Chronic Subdural Hematoma with Tranexamic Acid - A Prospective Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105273.
98. Yamada T, Natori Y. Prospective Study on the Efficacy of Orally Administered Tranexamic Acid and Goreisan for the Prevention of Recurrence After Chronic Subdural Hematoma Burr Hole Surgery. *World neurosurgery*. 2020;134:e549-e53.
99. Habibi MA, Naseri Alavi SA, Boskabadi AR, Seraj FQM, Mirjnani MS, Benam M, et al. Is It Safe to Use Tranexamic Acid for Chronic Subdural Hematoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian J Neurosurg*. 2025;20(2):219-28.
100. Wang D, Li T, Wei H, Wang Y, Yang G, Tian Y, et al. Atorvastatin enhances angiogenesis to reduce subdural hematoma in a rat model. *J Neurol Sci*. 2016;362:91-9.
101. Wang D, Li T, Tian Y, Wang S, Jin C, Wei H, et al. Effects of atorvastatin on chronic subdural hematoma: a preliminary report from three medical centers. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):237-42.
102. Jiang R, Zhao S, Wang R, Feng H, Zhang J, Li X, et al. Safety and Efficacy of Atorvastatin for Chronic Subdural Hematoma in Chinese Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2018;75(11):1338-46.
103. Wang D, Gao C, Xu X, Chen T, Tian Y, Wei H, et al. Treatment of chronic subdural hematoma with atorvastatin combined with low-dose dexamethasone: phase II randomized proof-of-concept clinical trial. *J Neurosurg*. 2021;134(1):235-43.
104. Weigel R, Hohenstein A, Schlickum L, Weiss C, Schilling L. Angiotensin converting enzyme inhibition for arterial hypertension reduces the risk of recurrence in patients with chronic subdural hematoma possibly by an antiangiogenic mechanism. *Neurosurgery*. 2007;61(4):788-92; discussion 92-3.
105. Poulsen FR, Munthe S, Soe M, Halle B. Perindopril and residual chronic subdural hematoma volumes six weeks after burr hole surgery: a randomized trial. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;123:4-8.
106. Oh HJ, Lee KS, Shim JJ, Yoon SM, Yun IG, Bae HG. Postoperative course and recurrence of chronic subdural hematoma. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2010;48(6):518-23.
107. Singh AK, Suryanarayanan B, Choudhary A, Prasad A, Singh S, Gupta LN. A prospective randomized study of use of drain versus no drain after burr-hole evacuation of chronic subdural hematoma. *Neurology India*. 2014;62(2):169-74.
108. Lakhani DA, Balar AB, Bhatia S, Rai AT. Standalone Middle Meningeal Artery Embolization Versus Medical Management for Chronic Subdural Hematomas: A Multi-Institutional and Multinational Database Study. *World Neurosurg*. 2025;201:124275.
109. Ng S, Derraz I, Marnat G, Jecko V, Papaxanthos J, Bellanger G, et al. Embolization of the middle meningeal artery for chronic subdural hematoma: The OTEMACS multicenter, randomized, clinical trial protocol. *Interv Neuroradiol*. 2025:15910199251356098.

110. Fiorella D, Monteith SJ, Hanel R, Atchie B, Boo S, McTaggart RA, et al. Embolization of the Middle Meningeal Artery for Chronic Subdural Hematoma. *N Engl J Med*. 2025;392(9):855-64.
111. Gillespie CS, Veremu M, Cook WH, Ashraf M, Lee KS, Chedid Y, et al. Middle meningeal artery embolization for chronic subdural hematoma: meta-analysis of three randomized controlled trials and review of ongoing trials. *Acta Neurochirurgica*. 2025;167(1):166.
112. Bikmaz K, Iplikcioglu C, Dinc C, Arslan M. Treatment of Chronic Subdural Hematomas by Clipping of Arteria Meningia Media. *Skull Base*. 2006;16(S 1):A024.
113. Shim YW, Lee WH, Lee KS, Kim ST, Paeng SH, Pyo SY. Burr Hole Drainage versus Small Craniotomy of Chronic Subdural Hematomas. *Korean J Neurotrauma*. 2019;15(2):110-6.
114. Regan JM, Worley E, Shelburne C, Pullarkat R, Watson JC. Burr hole washout versus craniotomy for chronic subdural hematoma: patient outcome and cost analysis. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115085.
115. Solou M, Ydreos I, Gavra M, Papadopoulos EK, Banos S, Boviatsis EJ, et al. Controversies in the Surgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: A Systematic Scoping Review. *Diagnostics*. 2022;12(9):2060.
116. Abouzari M, Rashidi A, Rezaei J, Esfandiari K, Asadollahi M, Aleali H, et al. The role of postoperative patient posture in the recurrence of traumatic chronic subdural hematoma after burr-hole surgery. *Neurosurgery*. 2007;61(4):794-7; discussion 7.
117. Almenawer SA, Farrokhyar F, Hong C, Alhazzani W, Manoranjan B, Yarascavitch B, et al. Chronic subdural hematoma management: a systematic review and meta-analysis of 34,829 patients. *Ann Surg*. 2014;259(3):449-57.
118. Amirjamshidi A, Abouzari M, Eftekhar B, Rashidi A, Rezaei J, Esfandiari K, et al. Outcomes and recurrence rates in chronic subdural haematoma. *Br J Neurosurg*. 2007;21(3):272-5.
119. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace*. 2013;15(5):625-51.
120. Sahyouni R, Goshtasbi K, Mahmoodi A, Tran DK, Chen JW. Chronic Subdural Hematoma: A Historical and Clinical Perspective. *World neurosurgery*. 2017;108:948-53.
121. Kolas AG, Edlmann E, Thelin EP, Bulters D, Holton P, Suttner N. Correction to: dexamethasone for adult patients with a symptomatic chronic subdural haematoma (Dex-CSDH) trial: study protocol for a randomised controlled trial. 2019;20:1.
122. Ahn S, Park JS, Cho CB, Yang SH, Kim YI. Impact of anesthesia type on surgical outcomes and medical complications in chronic subdural hematoma surgery. *J Clin Neurosci*. 2024;129:110876.
123. Gupta P, Rath GP, Prabhakar H, Bithal PK. Complications related to sitting position during Pediatric Neurosurgery: An institutional experience and review of literature. *Neurology India*. 2018;66(1):217-22.
124. Lepić M, Mandić-Rajčević S, Pavlicević G, Savić A, Lokaj A, Rasulić L. Sitting position awake craniostomy with drainage for chronic subdural hematoma: A viable alternative? *Vojnosanitetski preglod*. 2019;78:93-.
125. Soleman J, Lutz K, Schaedelin S, Kamenova M, Guzman R, Mariani L, et al. Subperiosteal vs Subdural Drain After Burr-Hole Drainage of Chronic Subdural Hematoma: A Randomized Clinical Trial (cSDH-Drain-Trial). *Neurosurgery*. 2019;85(5):E825-E34.

126. Bissolo M, Doria-Medina R, Loidl TB, Csók I, Shah MJ, Rohr E, et al. Twist-Drill Craniostomy With Pressure-Controlled Fibrinolytic Irrigation Therapy for the Evacuation of Acute Traumatic Subdural Hematoma in Patients Not Requiring Immediate Craniotomy. *Neurosurgery Practice*. 2025;6(2):e00137.
127. Doria-Medina R, Bissolo M, Watzlawick R, Shah MJ, Rohr E, Buttler KJ, et al. Twist-drill craniostomy with pressure-controlled fibrinolytic irrigation therapy reduces recurrence of chronic subdural hematomas: initial experience in 16 cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2025;252:108850.
128. Huang PK, Sun YZ, Xie XL, Kang DZ, Zheng SF, Yao PS. Twist drill craniostomy for traumatic acute subdural hematoma in the elderly: case series and literature review. *Chin Neurosurg J*. 2019;5:10.
129. Liu W, Bakker NA, Groen RJ. Chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis of surgical procedures. *J Neurosurg*. 2014;121(3):665-73.
130. Baek HG, Park SH. Craniotomy and Membranectomy for Treatment of Organized Chronic Subdural Hematoma. *Korean J Neurotrauma*. 2018;14(2):134-7.
131. Altinel F, Altin C, Gezmis E, Altinors N. Cortical membranectomy in chronic subdural hematoma: Report of two cases. *Asian J Neurosurg*. 2015;10(3):236-9.
132. Lega BC, Danish SF, Malhotra NR, Sonnad SS, Stein SC. Choosing the best operation for chronic subdural hematoma: a decision analysis: Clinical article. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2010;113(3):615-21.
133. Janowski M, Kunert P. Intravenous fluid administration may improve post-operative course of patients with chronic subdural hematoma: a retrospective study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35634.
134. Montano N, Stifano V, Skrap B, Mazzucchi E. Management of residual subdural hematoma after burr-hole evacuation. The role of fluid therapy and review of the literature. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017;46:26-9.
135. Hamou H, Alzaiyani M, Rossmann T, Pjontek R, Kremer B, Zaytoun H, et al. Seizure after surgical treatment of chronic subdural hematoma-Associated factors and effect on outcome. *Front Neurol*. 2022;13:977329.
136. Huang YH, Yang TM, Lin YJ, Tsai NW, Lin WC, Wang HC, et al. Risk factors and outcome of seizures after chronic subdural hematoma. *Neurocrit Care*. 2011;14(2):253-9.
137. Kotwica Z, Brzeziński J. Epilepsy in chronic subdural haematoma. *Acta Neurochirurgica*. 1991;113(3):118-20.
138. Won SY, Dubinski D, Sautter L, Hattingen E, Seifert V, Rosenow F, et al. Seizure and status epilepticus in chronic subdural hematoma. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(3):194-203.
139. Zanaty M, Park BJ, Seaman SC, Clifton WE, Woodiwiss T, Piscopo A, et al. Predicting Chronic Subdural Hematoma Recurrence and Stroke Outcomes While Withholding Antiplatelet and Anticoagulant Agents. *Front Neurol*. 2019;10:1401.
140. Fornebo I, Sjøvik K, Alibeck M, Kristiansson H, Ståhl F, Förander P, et al. Role of antithrombotic therapy in the risk of hematoma recurrence and thromboembolism after chronic subdural hematoma evacuation: a population-based consecutive cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2045-52.
141. Gazzeri R, Laszlo A, Faiola A, Colangeli M, Comberiati A, Bolognini A, et al. Clinical investigation of chronic subdural hematoma: Relationship between surgical approach, drainage location, use of antithrombotic drugs and postoperative recurrence. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2020;191:105705.

142. Iliescu IA. Current diagnosis and treatment of chronic subdural haematomas. *J Med Life*. 2015;8(3):278-84.
143. Motoie R, Karashima S, Otsuji R, Ren N, Nagaoka S, Maeda K, et al. Recurrence in 787 Patients with Chronic Subdural Hematoma: Retrospective Cohort Investigation of Associated Factors Including Direct Oral Anticoagulant Use. *World neurosurgery*. 2018;118:e87-e91.
144. Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, Hickman ZL, DeRosa PL, Andersen KN, et al. The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurgical review*. 2012;35(2):155-69; discussion 69.
145. Alford EN, Rotman LE, Erwood MS, Oster RA, Davis MC, Pittman HBC, et al. Development of the Subdural Hematoma in the Elderly (SHE) score to predict mortality. *J Neurosurg*. 2019;132(5):1616-22.
146. Stanisic M, Pripp AH. A Reliable Grading System for Prediction of Chronic Subdural Hematoma Recurrence Requiring Reoperation After Initial Burr-Hole Surgery. *Neurosurgery*. 2017;81(5):752-60.
147. Ashry A, Al-Shami H, Gamal M, Salah AM. Local anesthesia versus general anesthesia for evacuation of chronic subdural hematoma in elderly patients above 70 years old. *Surg Neurol Int*. 2022;13:13.
148. Salama H. Outcome of single burr hole under local anesthesia in the management of chronic subdural hematoma. *Egyptian Journal of Neurosurgery*. 2019;34(1):8.
149. Zhang JJY, Wang S, Foo ASC, Yang M, Quah BL, Sun IS, et al. Outcomes of Subdural Versus Subperiosteal Drain After Burr-Hole Evacuation of Chronic Subdural Hematoma: A Multicenter Cohort Study. *World neurosurgery*. 2019;131:e392-e401.
150. Jansson S, Halvardsson Flores N, Buwaider A, Johansson H, Shokri Stenström A, Bartek J, et al. Incidence, predictors, and management of postoperative subdural empyema following chronic subdural hematoma evacuation: a population-based cohort study. *Acta Neurochirurgica*. 2025;167(1):150.
151. Xue H, Zhang W, Shi L, Zhang Y, Yu B, Yang H. Subdural empyema complicated after trepanation and drainage of chronic subdural hematoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18587.
152. Dudoit T, Labeyrie P-E, Deryckere S, Emery E, Gaberel T. Is systematic post-operative CT scan indicated after chronic subdural hematoma surgery? A case-control study. *Acta Neurochirurgica*. 2016;158.
153. Alenezi H, Lampmann T, Asoglu H, Jaber M, Banat M, Vatter H, et al. Postoperative pneumocephalus as a predictor of chronic subdural hematoma recurrence: a retrospective cohort analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2025;51(1):263.
154. Chavakula V, Yan SC, Huang KT, Liu J, Bi WL, Rozman P, et al. Subdural Pneumocephalus Aspiration Reduces Recurrence of Chronic Subdural Hematoma. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020;18(4):391-7.
155. Guo X, Wu L, Ou Y, Yu X, Zhu B, Yang C, et al. Postoperative pneumocephalus and recurrence and outcome of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2022;46(1):13.
156. Lepic M, Mandic-Rajcevic S, Pavlicevic G, Benovic R, Novakovic N, Rasulic L. Fatal Acute Pneumocephalus after Bilateral Drainage for Chronic Subdural Hematomas: Case Report. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2022;83(2):206-9.
157. Hanalioglu S, Bozkurt G, Isikay I, Mammadkhanli O. A simple and effective modified technique of twist drill craniostomy for bedside drainage and irrigation of chronic subdural hematoma: Technical and clinical study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;199:106262.

158. Mignucci-Jiménez G, Matos-Cruz AJ, Koskay G, Hanalioglu S, Gonzalez-Romo NI, Xu Y, et al. Modified Puerto Rico Recurrence Scale for chronic subdural hematomas: augmenting the grading scale with postoperative pneumocephalus volume. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(11):3229-38.
159. You CG, Zheng XS. Postoperative pneumocephalus increases the recurrence rate of chronic subdural hematoma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;166:56-60.
160. Cofano F, Pesce A, Vercelli G, Mammi M, Massara A, Minardi M, et al. Risk of Recurrence of Chronic Subdural Hematomas After Surgery: A Multicenter Observational Cohort Study. *Front Neurol*. 2020;11:560269.
161. Atefi N, Alcock S, Silvaggio JA, Shankar J. Clinical Outcome and Recurrence Risk of Chronic Subdural Hematoma After Surgical Drainage. *Cureus*. 2023;15(2):e35525.
162. Han MH, Ryu JI, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Yi HJ. Predictive factors for recurrence and clinical outcomes in patients with chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*. 2017;127(5):1117-25.
163. Berghauer Pont LM, Dammers R, Schouten JW, Lingsma HF, Dirven CM. Clinical factors associated with outcome in chronic subdural hematoma: a retrospective cohort study of patients on preoperative corticosteroid therapy. *Neurosurgery*. 2012;70(4):873-80; discussion 80.
164. Kanazawa T, Takahashi S, Minami Y, Jinzaki M, Toda M, Yoshida K. Prediction of postoperative recurrence of chronic subdural hematoma using quantitative volumetric analysis in conjunction with computed tomography texture analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2020;72:270-6.
165. Holl DC, Fakhry R, Dirven CMF, Te Braake FAL, Begashaw OK, Moudrour W, et al. Surgery After Primary Dexamethasone Treatment for Patients with Chronic Subdural Hematoma-A Retrospective Study. *World neurosurgery*. 2022;162:e358-e68.
166. Ridwan S, Bohrer AM, Grote A, Simon M. Surgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: Predicting Recurrence and Cure. *World neurosurgery*. 2019;128:e1010-e23.
167. Lioi FMC, Ramm-Pettersen J, Fratini A, Dentato G, Facchinetti G, Colella N, et al. Recurrence prediction in chronic subdural hematomas: a risk stratification score based on 118 consecutive patients. *Brain Spine*. 2025;5:104286.
168. Blaauw J, Jacobs B, Hertog HMD, van der Gaag NA, Jellema K, Dammers R, et al. Mortality after chronic subdural hematoma is associated with frailty. *Acta Neurochirurgica*. 2022;164(12):3133-41.
169. Dumont TM, Rughani AI, Goeckes T, Tranmer BI. Chronic subdural hematoma: a sentinel health event. *World neurosurgery*. 2013;80(6):889-92.
170. Lepić S, Mičić A, Lepić M, Rasulić L, Mandić-Rajčević S. Social Determinants of Health and Long-Term Mortality of Patients with Chronic Subdural Hematoma: Is There an Association? *Healthcare*. 2024;12(16):1627.
171. Adhiyaman V, Asghar M, Ganeshram KN, Bhowmick BK. Chronic subdural haematoma in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(916):71-5.
172. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *Journal of the American Statistical Association*. 1984;79(387):516-24.
173. Laldjising ERA, Cornelissen FMG, Gadradj PS. Practice variation in the conservative and surgical treatment of chronic subdural hematoma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2020;195:105899.
174. Fomchenko EI, Gilmore EJ, Matouk CC, Gerrard JL, Sheth KN. Management of Subdural Hematomas: Part II. Surgical Management of Subdural Hematomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(8):34.

175. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
176. Bumpetch D, Sitthinamsuwan B, Nunta-Aree S. A Prospective Study of the Effect and Safety of Atorvastatin on the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma after Burr Hole Surgery. *Asian J Neurosurg*. 2023;18(3):567-72.
177. Zou M, Luo D, Huang W, Yang R, Jiang Q, Huang Q. A nomogram for predicting the possibility of effusion deterioration in patients with traumatic subdural effusion. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2024;239:108246.
178. Torihashi K, Sadamasa N, Yoshida K, Narumi O, Chin M, Yamagata S. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: a review of 343 consecutive surgical cases. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1125-9; discussion 9.
179. Mehta V, Harward SC, Sankey EW, Nayar G, Codd PJ. Evidence based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: A review of the literature. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2018;50:7-15.
180. Soleman J, Taussky P, Fandino J, Muroi C. Evidence-based treatment of chronic subdural hematoma. *Traumatic brain injury* 2014.