USPOREDBA REGIONALNE CEREBRALNE SATURACIJE U INHALACIJSKOJ I INTRAVENSKOJ ANESTEZIJI KOD LAPAROSKOPSKIH OPERACIJA

Ružman, Tomislav

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:733933

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Tomislav Ružman

USPOREDBA REGIONALNE CEREBRALNE SATURACIJE U INHALACIJSKOJ I INTRAVENSKOJ ANESTEZIJI KOD LAPAROSKOPSKIH OPERACIJA ODSTRANJENJA ŽUČNOG MJEHURA

Disertacija

Osijek, 2017.

Mentor rada: doc.dr.sc. Danijela Gulam, dr.med.

Rad ima 123 listova

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Danijeli Gulam, dr.med., na pomoći i dragocjenim savjetima koje mi je nesebično pružala tijekom izrade ovoga rada.

Velika hvala kolegama anesteziolozima, abdominalnim kirurzima, anesteziološkim i kirurškim tehničarima bez kojih bi tehnički dio istraživanja bio nemoguć.

Iznimnu zahvalu dugujem kolegici doc.dr.sc.Tatjani Šimurina, dr.med., koja mi je brojnim savjetima i dobronamjernim kritikama pomogla tijekom pisanja ovoga doktorata.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Maji Miškulin, dr.med. što mi je brojnim savjetima olakšala put pri ovome istraživanju.

Rad posvećujem svojoj obitelji i prijateljima, uz veliku zahvalnost za razumijevanje i potporu koje mi nesebično pružaju.

SADRŽAJ

I. POPIS KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU.....V
II. POPIS TABLICA.....VIII
III. POPIS SLIKA.....IX
1. UVOD.....1
1.1. Patofiziologija cerebralne ishemije.....2
1.2. Učestalost i značenje perioperacijske cerebralne ishemije i hipoksije.....4
1.3. Nadzor moždane funkcije tijekom kirurškoga zahvata.....5
1.4. Kliničko značenje utjecaja općih anestetika na moždanu cirkulaciju.....7
2. HIPOTEZA.....9
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....10
4. ISPITANICI I METODE.....11
4.1. Ustroj studije.....11
4.2. Ispitanici.....11
4.3. Metode.....12
4.3.1. Protokol anestezije i kirurškoga zahvata.....13
4.3.2. VIMA tehnika anestezije.....15
4.3.3. TIVA tehnika anestezije.....16
4.3.4. Cerebralna oksimetrija.....18
4.4. Statističke metode.....21
5. REZULTATI.....22
5.1. Demografske osobitosti ispitanika.....22
5.2. Promjene srednjega arterijskog tlaka i frekvencije pulsa.....25
5.3. Promjene tjelesne temperature.....29
5.4. Promjene intraabdominalnog tlaka.....30
5.5. Promjene parametara oksigenacije i ventilacije 30
5.6. Regionalna cerebralna saturacija.....34
5.7. Osobitosti operacijskog i anesteziološkoga postupka.....44
5.8. Komplikacije nakon anestezije i kirurškoga zahvata.....45
6. RASPRAVA.....48
7. ZAKLJUČCI.....85
8. SAŽETAK.....87
9. SUMMARY.....89

10. LITERATURA (referencije)……91
11. ŽIVOTOPIS……109
12. PRILOZI……111
12.1. Obrazloženje istraživanja za potencijalnoga sudionika u istraživanju.....111
12.2. Informirani pristanak ispitanika.....113

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU

ASA *(engl. American Society of Anesthesiologists)* – Američko društvo anesteziologa

ATP – adenozin tri fosfat

EEG – elektroencefalogram

GABA *(engl. γ-aminobutyric acid)* – γ-amino maslačna kiselina

K^+ – kalijski kanal

TCD – transkranijski color doppler

NIRS *(engl. near infrared spectroscopy)* – spektroskopija bliska crvenom svjetlu

rSO_2 – regionalna saturacija krvi kisikom

$CMRO_2$ – metabolička potrošnja kisika u mozgu

MAC – minimalna alveolarna koncentracija

$SjvO_2$ – saturacija krvi kisikom u bulbusu jugularne vene

VIMA *(engl. Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia)* – inhalacijski uvod i održavanje anestezije inhalacijom

TIVA – potpuna intravenska anestezija

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

SpO_2 – saturacija periferne krvi kisikom

EKG – elektrokardiogram

BIS *(engl. Bispectral Index)* – bispektralni indeks

INVOS *(engl. INVOS, In Vivo Optical Spectroscopy)* – optička spektroskopija u realnome vremenu

TOF *(engl.“train of four“)* – neuomišićni monitoring s četirima uzastopnim podražajima

CO_2 – ugljični dioksid

PEEP (engl. positive end expiratory pressure) – pozitivan tlak na kraju ekspirija

$ETCO_2$ *(engl. end tidal CO_2)* – koncentracija CO_2 na kraju ekspirija

PONV (*engl.* PONV, *Post Operative Nausea and Vomiting*) – poslijeoperacijska mučnina i povraćanje

Baz – početna (bazalna) vrijednost

Tind – dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju

TCO_2 – dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju

$TatCO_2$ – 10 minuta nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju

Tpost – 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju

Rec30 – 30 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju

Rec60 – 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju

L – vrijednost izmjerena na lijevoj strani čela

D – vrijednost izmjerena na desnoj strani čela

Paw *(engl. airway pressure)* – tlak u dišnim putevima

TV *(engl. tidal volume)* – volumen udaha

MV – minutni volumen

FD – frekvencija disanja

TCI *(engl. target controlled infusion)* – ciljno vođena infuzija

$PaCO_2$ – parcijalni tlak ugljikovoga dioksida

BV (*engl. blood volume)* – volumen krvi

CI (*engl. cardiac index*) – srčani indeks

BMI *(engl. body mass index)* – indeks tjelesne mase

VAS – vizualno analogna skala boli

VP – venski priljev

CO – srčani izbačaj

SVR – sistemska vaskularna rezistencija

BP – arterijski krvni tlak

FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet

V/Q omjer – ventilacijsko perfuzijski omjer

TCD – transkranijalni Doplller

NO – dušični oksidul

EKC – ekstrakorporalna cirkulacija

POPIS TABLICA

5.1.1. Demografske i opće osobitosti ispitanika
5.1.2. Popratne bolesti u ispitivanoj populaciji
5.2.1. Promjene srednjega arterijskog tlaka (mmHg) tijekom operacije
5.2.2. Promjene frekvencije pulsa (1/min) u perioperacijskome razdoblju
5.3.1. Promjene tjelesne temperature (ºC) tijekom anestezije
5.5.1 Saturacija periferne krvi kisikom (%) u perioperacijskome razdoblju
5.5.2. Tlak u dišnim putevima izmjeren tijekom različitih vremena mehaničke ventilacije
5.6.1. Izmjerene prosječne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (rSO_2) s obiju strana glave
5.6.2. Postotak pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u odnosu na početnu (bazalnu vrijednost, Tbaz) kod ispitanika u TIVA skupini
5.6.3. Postotak pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u odnosu na početnu (bazalnu vrijednost, Tbaz) kod ispitanika u VIMA skupini
5.6.4. Razlike srednjih vrijednosti regionalne cerebralne oksigencije između skupina izmjerenih INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na lijevoj strani čela
5.6.5. Razlike srednjih vrijednosti regionalne cerebralne oksigencije između skupina izmjerenih INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na desnoj strani čela
5.7.1. Trajanje anestezije, operacije i pneumperitoneuma u objema skupinama ispitanika iskazano u minutama
5.8.1. Ostale komplikacije u poslijeoperacijskome razdoblju, zabilježene u ukupnoj populaciji ispitanika 10, 30 i 60 minuta neposredno nakon kirurškoga zahvata te u večernjim satima prvoga dana kao i u drugome danu nakon zahvata
6.1. Fiziološki učinci pneumoperitoneuma na najvažnije organske sustave
6.2. Fiziološki učinci promjena položaja bolesnika tijekom operacije
6.3. Kliničke studije koje uspoređuju promjene cerebralne oksigenacije i/ili neurološki ishod tijekom operacijskog zahvata u odnosu na primijenjeni anestetik ili tehniku anestezije

POPIS SLIKA

5.1.1. Dijagram protoka ispitnika uključenih u istraživanje

5.6.1. Promjene prosječne vrijednosti regionalne cerebralne oksigenacije (rSO_2) izmjeren INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na lijevoj strani čela

5.6.2. Promjene prosječne vrijednosti regionalne cerebralne oksigenacije (rSO_2) izmjeren INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na desnoj strani čela

1. UVOD

U posljednjim dvama desetljećima došlo je do snažnoga širenja uporabe minimalno invazivnih kirurških tehnika, osobito laparoskopije, za sve složenije kirurške zahvate i kod bolesnika s ozbiljnim popratnim bolestima. Prednosti laparoskopije pred klasičnim kirurškim zahvatima jesu značajno manja trauma tkiva, smanjena poslijeoperacijska bol, kraći boravak u bolnici, brži povratak svakodnevnim aktivnostima i značajno manji troškovi liječenja bolesnika (1).

Iako je u početku laparoskopija bila rezervirana tek za užu populaciju nerizičnih bolesnika, danas se laparoskopske tehnike koriste i u starijih bolesnika s ozbiljnim propratnim bolestima kardiovaskularnoga i dišnog sustava, u trudnoći, kod izrazito adipoznih ljudi kao i za kirurške zahvate kod djece. Iako laparoskopski postupak nedvojbeno ima brojne prednosti pred otvorenim zahvatima, sama kirurška tehnika uzrokom je brojnih fizioloških promjena uslijed umjetno izazvanog pneumoperitoneumoma i promjena položaja tijela bolesnika tijekom zahvata. Navedeni čimbenici mogu snažno poremetiti rad srčanožilnoga i dišnoga sustava, osobito u bolesnika s ASA (American Society of Anesthesiologists) III ili IV perioperacijskim rizikom (2).

Zbog tehničke zahtjevnosti laparoskopskoga operacijskog zahvata, uz navedene poremećaje kardiovaskularnoga i respiratornoga sustava, mogu se očekivati i negativni učinci na perfuziju i oksigenaciju mozga. Dobro je poznata činjenica kako neželjeno smanjenje perfuzije i oksigenacije mozga tijekom kirurškoga zahvata može dovesti do neurokognitivnih poremećaja ili pak cerebrovaskularnih incidenata koji se mogu očitovati već u ranome poslijeoperacijskom razdoblju (3, 4). Iako brojne kliničke studije danas pokušavaju odgovoriti na pitanje koja od tehnika nadzora središnjega živčanog sustava osigurava što kvalitetnije informacije o promjenama perfuzije i oksigenacije mozga, idealan monitoring još uvijek nije nađen. Uz navedeno, sve je veći i interes za proučavanje uzroka i mehanizama neuroloških oštećenja u općoj kirurgiji kao i mogućnosti farmakološke prevencije oštećenja. U posljednjih desetak godina objavljeni su mnogi radovi o neuroprotekciji općim anesteticima, a samo nekoliko studija bavi se učinkom općih anestetika na cerebralnu oksigenaciju (5, 6).

Pretraživanjem literature dostupne elektroničkim putem (Pubmed/Medline, Scopus, Ovid, Current Contents, Web of Science) može se pronaći tek nekoliko manjih studija većinom starijega nadnevka o učinku pojedinih vrsta anestezije i različitih anestetika na cerebralnu oksigenaciju tijekom laparoskopskih operacijskih zahvata pa se upravo tako i razvila ideja o provođenju randomiziranoga kliničkog pokusa kojim bi se nastojalo dati odgovore na neka još uvijek otvorena pitanja.

1.1. Patofiziologija cerebralne ishemije

Poznato je kako mozak ima izrazito dobro razvijenu cirkulaciju s pomoću koje nastoji zadovoljiti vrlo visoke metaboličke potrebe. Mozak ima neznatne zalihe glukoze i niske koncentracije ATP-a pa je održavanje protoka krvi od iznimnoga značenja za dostavu potrebnih metabolita, u prvome redu glukoze i kisika. Prosječan protok krvi kroz mozak odrasle osobe iznosi 900-1100 ml/min, što iznosi približno 15% srčanoga udarnog volumena u mirovanju. Otprilike 80% od toga protoka usmjereno je u sivu tvar te 20% u bijelu. Također, mozak troši i 15-25% ukupne količine kisika u krvi. Od ukupne energije koju mozak potroši, 60% odnosi se na održavanje elektrofizioloških funkcija, dok se ostatak energije koristi za održavanje stanične homeostaze (7-9).

Zalihe kisika i metaboličkih supstrata u mozgu su ograničene i stoga je mozak izrazito osjetljiv na smanjenje moždanog protoka. Cerebralna ishemija stanje je pri kojem je moždano tkivo opskrbljeno nedovoljnom količinom kisika najčešće zbog poremećenoga protoka krvi u krvnim žilama koje opskrbljuju mozak. Značajno smanjenje moždanog protoka (<10 mL/100 g/min) dovodi do brzog oštećenja i smrti neurona (7). Proširenost ishemijskih promjena ovisi o mjestu i trajanju ishemije te o prisutnosti ili odsutnosti kolateralne cirkulacije. Uz navedeno, značenje imaju i čimbenici koji mogu ublažiti (hipotermija) ili pak povećati (hiperglikemija) utjecaj ishemije na moždane stanice.

Patofiziološki, ishemija je praćena smanjenjem stvaranja ATP-a i slomom ionske homeostaze. Smanjenje protoka krvi kroz mozak ispod 18ml/100g/min uzrokuje poremećaj električne funkcije neurona odnosno nemogućnost aktivne depolarizacije, dok pad protoka ispod 10ml/100g/min uzrokuje prestanak funkcioniranja ionske pumpe s posljedičnim spontanim difundiranjem iona kroz

neuronsku membranu ovisno o njihovu gradijentu. To dovodi do trajne depolarizacije membrane, toksičnoga povećanja unutarstanične koncentracije kalcija i otpuštanja glutamata te krajnje smrti neurona (7, 8, 10).

Cerebralna ishemija dijeli se na globalnu i fokalnu ishemiju. Globalna ishemija nastaje u slučaju potpunoga prestanka cirkulacije (npr. srčani zastoj), a neuronalna depolarizacija pojavljuje se unutar pet minuta od incidenta. Neuroni u hipokampusu i kori mozga najosjetljiviji su i prvi propadaju. Nažalost, zbog iznimno brzoga propadanja neurona terapijske su mogućnosti vrlo ograničene. Fokalna cerebralna ishemija nastaje u slučaju lokalno smanjenoga protoka. Karakterizira ju središnja ishemijska jezgra okružena većom prijelaznom zonom poremećene, ali ne potpuno odsutne cirkulacije (tzv. zona penumbra). U središnjoj ishemijskoj jezgri smanjenje protoka toliko je značajno da vrlo brzo uzrokuje trajno oštećenje i smrt neurona. U prijelaznoj zoni smanjen protok uzrokuje izoelektrične promjene u elektroencefalogramu (EEG), ali ipak nije toliko značajan da trajno ošteti neurone. Ipak, ako se ne uspostavi cirkulacija, i u ovoj prijelaznoj zoni ishemije nastaju trajna oštećenja i smrt neurona. Upravo zbog opisanoga sporijeg propadanja neurona u prijelaznoj zoni, postoji mogućnost terapijskog djelovanja te na taj način smanjenja ili/i sprječavanja trajnih posljedica (10, 11). Patofiziološki gledano, većina ishemijskih epizoda koje se pojavljuju tijekom anestezije i operacijskoga zahvata jest fokalnog karaktera na koje po svemu sudeći možemo utjecati.

Ranija su istraživanja dokazala kako barbiturati, propofol, ketamin, inhalacijski anestetici i xenon imaju neuroprotektivna svojstva i mogu utjecati na smanjenje ishemijske ozljede, a neuroprotekcija anesteticima pokazala se učinkovitom jedino pri manjim ishemijskim ozljedama mozga (7, 8, 12).

Dobro je poznato kako većina anestetika u mozgu smanjuje potrošnju kisika i tako djeluje neuroprotektivno. Novija istraživanja pak govore da anestetici djeluju neuroprotektivno i preko specifičnijih procesa. Tako je utvrđeno da su većina inhalacijskih anestetika (isofluran i sevofluran) antagonisti glutamata na specifičnim receptorima, dok intravenski anestetici propofol i tiopental potenciraju aktivnost inhibitornih receptora za γ-amino maslačnu kiselinu (GABA) (13). Isto tako anestetici smanjuju otpuštanje glutamata i povećavaju ponovni ulazak glutamata u stanicu iz

sinaptičke pukotine smanjujući tako moguću smrt neurona (14). Inhalacijski anestetici kao i xenon otvaraju K^+ kanale što dovodi do hiperpolarizacije stanice i stoga manje osjetljivosti na ishemiju (15). Važnu ulogu u neuroprotekciji imaju također sprječavanje utoka kalcija u stanicu te odstranjenje slobodnih radikala potencirano djelovanjem općih anestetika (16, 17).

1.2. Učestalost i značenje perioperacijske cerebralne ishemije i hipoksije

Anesteziolozi se u svakodnevnome radu susreću s bolesnicima rizičnim za nastanak perioperativne cerebralne ishemije ili cerebrovaskularnih incidenata najčešće uslijed kombinacije prethodne cerebrovaskularne bolesti i/ili zahvata velikoga operacijskog rizika (18).

Starenjem opće populacije značajno je porastao broj starijih ljudi koji se podvrgavaju sve složenijim kirurškim postupcima. Ti su bolesnici pod iznimno velikim rizikom za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija uslijed brojnih popratnih bolesti i smanjena fiziološkoga spremnika koji neminovno prati uznapredovalu životnu dob (19, 20). Starije osobe iznimno su podložne nastanku cerebralne ishemije i neurokognitivnih poremećaja nakon postupka (21-23). Također, sam anestezиološki postupak danas se dovodi u vezu s razvojem poslijeoperacijskih neurokognitivnih poremećaja (24).

Mozak starijih osoba izrazito je sklon razvoju hipoperfuzije uslijed djelovanja različitih lijekova i kao posljedica kirurške intervencije. Stoga je tijekom takvih stanja neophodan kontinuirani nadzor mozga kao organa koji je najosjetljiviji na slabiju perfuziju i na njemu se negativni učinci hipoperfuzije razvijaju znatno brže nego na kardiovaskularnome sustavu (25). Nadalje, bolesnici s prethodnim poremećajima kognitivnih funkcija tijekom operacije izloženi su povećanu riziku za nastanak perioperacijskoga cerebrovaskularnog incidenta.

Neželjeno smanjenje perfuzije i oksigenacije mozga mogu dovesti do neurokognitivnih poremećaja ili pak cerebrovaskularnih incidenata koji se mogu

očitovati već u ranome poslijeoperacijskom razdoblju (3, 4). Slater i suradnici dokazali su povezanost pada cerebralne oksigenacije tijekom operacije aortokoronarnoga premoštenja s razvojem neurokognitivnih poremećaja i produljenim liječenjem u bolnici (26).

Prema literaturnim navodima učestalost ozljeda mozga tijekom velikih kadiovaskularnih operacija iznosi približno 6% (27). Nažalost, ta je brojka vjerojatno samo vrh sante leda jer većina neurokognitivnih poremećaja ostaje neprepoznata. Na tu činjenicu upućuje i studija koju su proveli Newman i suradnici u kojoj su tijekom petogodišnjega razdoblja pratili bolesnike nakon operacija aortokoronarnoga premoštenja i utvrdili značajne kognitivne promjene kod čak 42% bolesnika (28).

Iako je rizik za perioperacijske cerebralne poremećaje manji (približno 4%) kod nekardijalnih operacija, ipak nije zanemariv (29). Iako su laparoskopski kirurški zahvati manje invazivni za bolesnika, patofiziološke promjene uslijed povišenoga intraabdominalnog tlaka, reapsorpcije CO_2 i promjena položaja tijela mogu dovesti do težih poremećaja respiratornoga i kardiovaskularnog sustava. Smanjen venski priljev, smanjen srčani izbačaj i poremećaj cirkulacije u lumbalnome venskom bazenu mogu poremetiti perfuziju i oksigenaciju mozga, osobito u bolesnika koji od ranije imaju poremećenu cerebralnu cirkulaciju (2, 30-33). Perioperacijski neurološki poremećaji nisu uvijek predvidljivi, negativno utječu na morbiditet, mortalitet i značajno poskupljuju bolničko liječenje (34).

1.3. Nadzor moždane funkcije tijekom kirurškoga zahvata

Iako su u posljednje vrijeme otkrivene brojne činjenice o funkcioniranju središnjega živčanog sustava i djelovanju nekih lijekova na funkciju neurona, još je uvijek nedovoljno učinjeno za razvoj metoda i tehnika glede nadzora mozga tijekom anestezije. Idealan nadzor moždane funkcije trebao bi osigurati neinvazivnu, kontinuiranu, brzu i realnu procjenu cerebralne perfuzije i moždane funkcije te poslužiti kao putokaz u sprječavanju i/ili promptnom rješavanju narušene homeostaze.

Neuronalnu disfunkciju nužno je otkriti već u ranoj fazi kada je poremećaj još uvijek reverzibilan. Iako je mozak glavni cilj djelovanja većine anestetika, rijetko se izravno nadzire, a većinom se adekvatnost oksigenacije mozga procjenjuje neizravno uz pomoć srednjega arterijskog tlaka, frekvencije pulsa i oksigenacije perifernih tkiva (35).

Uz izravne učinke anestetika i anestezijskih postupaka na mozak promjene položaja tijela i različite kirurške manipulacije tijekom pojedinih zahvata uzrokom su značajnih respiracijskih i hemodinamskih promjena, a sve zajedno nedvojbeno može dovesti do nepoželjnih učinaka na perfuziju i oksigenaciju središnjega živčanog sustava, što bez izravnoga monitoringa može proći neopaženo. Izravni nadzor središnjega živčanog sustava u svakodnevnome radu rezerviran je tek za pojedine bolesnike kod kojih anesteziološki i kirurški postupci ostvaruju izravne učinke na integritet mozga (neurokirurški zahvati, operacijski zahvati u kardiovaskularnoj kirurgiji).

Međutim znano je kako i brojni drugi kirurški zahvati mogu negativno utjecati na funkciju i integritet moždanoga tkiva. Dakako, promjene u ravnoteži kisika u mozgu ostaju nedovoljno prepoznate ukoliko se ne koristimo nekim od monitoringa za intraoperacijski nadzor cerebralne funkcije. Danas se u tu svrhu uglavnom rabe elektroencefalogram (EEG), transkranijski color doppler (TCD), različiti evocirani potencijali, saturacija krvi u bulbusu vene jugularis te cerebralna oksimetrija (36-38. Većina navedenih tehnika zahtijeva vrlo skupu i složenu opremu za nadzor mozga kojom se mogu koristiti uglavnom posebno obučene osobe, što ih čini nepogodnima za uporabu u svakodnevnoj perioperacijskoj praksi.

Tehnološki je razvoj u posljednjih dvadesetak godina omogućio primjenu spektroskopije bliske infracrvenom svjetlu (NIRS – near infrared spectroscopy) u svrhu nadzora oksigenacije mozga kroz meki oglavak i lubanju (39). Ta nam metoda slično kao i pulsni oksimetar omogućuje neinvazivni i kontinuirani nadzor promjena u saturaciji krvi kisikom. Budući da je 85% krvi u mozgu venska krv (a samo 15% otpada na arterijsku krv), NIRS shodno k tomu prati promjene u regionalnoj saturaciji kisikom pretežito venske krvi mozga (40). Metoda nam pravodobno osigurava informacije o pojavljivanju cerebralne desaturacije, a koje su usporedive s

invazivnim metodama (41). Tehnika je vrlo jednostavna i ne zahtijeva dodatnu edukaciju te je zato pogodna za uporabu u svakodnevnome radu. Nedvojbena korist u nadzoru oksigenacije mozga dokazana je nizom istraživanja uglavnom za operacijske zahvate u kardiovaskularnoj kirurgiji (42-44). U novije vrijeme postoje publicirani radovi koji također pokazuju korisnost cerebralne oksimetrije na različitim profilima bolesnika i za različite kirurške zahvate (velike abdominalne operacije, operacije lomova bedrene kosti, veće ortopedske operacije i druge) kod kojih anesteziološki i kirurški postupci mogu imati značajan utjecaj na perfuziju mozga i dovesti do promjena u ravnoteži između dostave i potrošnje kisika u mozgu, odnosno do moguće cerebralne ishemije (45-48).

Dosadašnja istraživanja također su dokazala nedvojbenu korist mjerenja cerebralne oksigenacije kod pojedinih laparoskopskih zahvata. Gipson i sur. na skupini od 70 bolesnika pokazali su da se u rizičnih bolesnika razvijaju značajne promjene cerebralne oksigenacije za vrijeme peritonealne insuflacije pri laparoskopskim zahvatima (49). Lee je sa suradnicima pokazao promjene u obliku smanjenja regionalne cerebralne saturacije u 24 žene podvrgnute ginekološkim laparoskopskim operacijama (50).

Znanstveni radovi također su pokazali dobru korelaciju između saturacije kisikom krvi iz bulbusa vene jugularis i vrijednosti regionalne saturacije krvi u mozgu kisikom (rSO_2) (51).

1.4. Kliničko značenje utjecaja općih anestetika na moždanu cirkulaciju

Cilj svake opće anestezije jest osigurati besvjesnost, bezbolnost i mirno kirurško polje uz dobru kardiovaskularnu stabilnost, zadovoljavajuću perfuziju i dobru oksigenaciju svih organskih sustava, što je većinom moguće izborom anesteziološke tehnike i odgovarajućih anestetika. Različiti anestetici različito utječu na cerebralnu hemodinamiku i intrakranijski tlak. Inhalacijski i intravenski anestetici različito utječu na moždanu cirkulaciju.

Svi moderni inhalacijski anestetici, ovisno o dozi, djeluju na cerebralni protok krvi i smanjuju metaboličku potrošnju kisika u mozgu ($CMRO_2$). U dozama manjim od minimalne alveolarne koncentracije (MAC) utjecaj je na moždani protok minimalan. Doze koje su veće od 1 MAC dovode do snažne vazodilatacije i povećanja protoka krvi kroz mozak.

Intravenski anestetici kao što su barbiturati, propofol i etomidat smanjuju $CMRO_2$ i protok krvi kroz mozak, dok ketamin povećava i protok krvi i $CMRO_2$. Učinak opijata i benzodiazepina na moždani krvotok jest minimalan (7,8,12).

Zbog navedenih farmakoloških svojstava općih anestetika razumljivo je stoga zanimanje za proučavanje utjecaja navedenih lijekova na cerebralnu cirkulaciju i moguće sprječavanje nastanka hipoperfuzije i ishemije. Primjena inhalacijskoga anestetika za vrijeme cerebralne ishemije mogla bi djelovati neuroprotektivno (52). Dosadašnje spoznaje temelje se uglavnom na pokusnim životinjama, a kliničkih studija relativno je malo. Inhalacijska anestezija sevofluranom može poboljšati poslijeoperacijske kognitivne funkcije u bolesnika podvrgnutih operacijama aortokoronarnog premoštenja (53). Klinička studija koju su Jeong i suradnici proveli na skupini bolesnika podvrgnutih artroskopskim zahvatima ramena u sjedećem položaju pokazala je da anesteziranje bolesnika sevofluranom bolje održava cerebralnu oksigenaciju u odnosu na propofol (54). Isto tako, Liao i sur. Pokazali su da uvod i održavanje anestezije inhalacijskim anestetikom sevofluranom povećava saturaciju u bulbusu vene jugularis ($SjvO_2$) kod elektivnih kraniotomija (55). Zbog navedenh farmakoloških svojstava danas najčešće korištenih općih anestetika očekivano je zanimanje za proučavnje njihova utjecaja na moždanu cirkulaciju i stoga izbor prikladne anestezijske tehnike može biti vrlo važan i u laparoskopskoj kirurgiji s ciljem smanjenja neželjenih cerebrovaskularnih događaja (56).

2. HIPOTEZA

Indukcija i održavanje opće anestezije inhalacijskim anestetikom sevofluranom (VIMA tehnika), u odnosu na potpunu intravensku anesteziju propofolom (TIVA tehnika), može poboljšati perfuziju i oksigenaciju mozga te bolje održati hemodinamsku stabilnost tijekom laparoskopskih kirurških zahvata.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi moguću razliku u cerebralnoj oksigenaciji bolesnika tijekom laparoskopskih zahvata odstranjenja žučnoga mjehura između dviju skupina bolesnika anesteziranih različitim tehnikama anestezije (VIMA i TIVA).
2. Utvrditi moguću razliku u hemodinamskoj stabilnosti bolesnika tijekom laparoskopskih zahvata odstranjenja žučnoga mjehura između dviju skupina bolesnika anesteziranih različitim tehnikama anestezije (VIMA i TIVA).
3. Utvrditi moguću povezanost kritičnoga pada saturacije mozga tijekom navedenih laparoskopskih zahvata s dobi bolesnika: mlađih i starijih od 65 godina.
4. Procijeniti postoji li opravdanost uporabe neinvazivne spektroskopske infracrvene oksimetrije kao dijela standardnoga monitoringa tijekom laparoskopskih zahvata odstranjenja žučnjaka u nekih (starijih od 65 godina) bolesnika.
5. Pokazati ekonomsku opravdanost *(engl. cost benefit)* VIMA u odnosu na TIVA anesteziološku tehniku.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Provedeno je prospektivno istraživanje, ustrojeno po načelu randomiziranoga kliničkog pokusa (57,58).

Istraživanjem smo obuhvatili bolesnike podvrgnute operaciji odstranjenja žučnoga mjehura laparoskopskim postupkom u općoj anesteziji u razdoblju od ožujka 2013. do srpnja 2014. godine.

4.2. Ispitanici

Uzorak za istraživanje činilo je ukupno 129 ispitanika podijeljenih ovisno o tehnici anestezije u dvije podjednake skupine. Na temelju preliminarnoga nepubliciranog istraživanja izračunata je veličina uzorka od 122 ispitanika (uz razinu značajnosti $\alpha=0,05$ i snagu od 90%), a zbog mogućnosti naknadnog isključenja u istraživanje je ukupno uključeno 129 ispitanika. Prvu skupinu činila su 64 bolesnika kojima je laparoskopskom metodom odstranjen žučni mjehur, a bili su anestezirani VIMA anesteziološkom tehnikom (VIMA grupa). Druga skupina od 65 ispitanika bila je anestezirana TIVA anesteziološkom tehnikom (TIVA grupa). Naknadnom razdiobom, a s obzirom na veličinu uzorka (bolesnika starijih od 65 godina), ispitanici su razdijeljeni u podskupine radi analize razlika i povezanosti, a s obzirom na primijenjene dvije anesteziološke tehnike.

Ispitanici su nasumice bili randomizirani u jednu od prethodno navedenih dviju skupina. Randomizaciju je proveo anesteziolog koji nije sudjelovao u istraživanju, koristeći se neprozirnim zapečaćenim omotnicama (jednak broj omotnica po skupini) unutar kojih je bio listić s oznakom pripadnosti skupini (TIVA ili VIMA) te na drugome listu objašnjen anesteziološki protokol.

Istraživanje je provedeno na radilištima Klinike za kirurgiju i Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkoga bolničkog centra Osijek.

U istraživanje smo uključili punoljetne bolesnike koji su prijeoperacijski bili ocijenjeni kao ASA I ili II *(engl. American Society of Anesthesiologists)* perioperacijski rizik. Iz istraživanja smo isključili bolesnike mlađe od 18 godina, bolesnike ASA III i IV perioperacijskog rizika u kojih je bila planirana navedena kirurška intervencija, zatim prisutnost bilo koje cerebrovaskularne bolesti u anamnezi te teško kontrolirana hipertenzija ili teži poremećaji respiratorne i srčane funkcije.

Ovisno o dobi ispitanika te popratnim komorbiditetima prije operacijskoga zahvata učinjeni su elektrokardiogram, rendgenska snimka srca i pluća te laboratorijski nalazi prema važećem bolničkom protokolu. Svaki je bolesnik nakon navedenih pretraga pregledan u anesteziološkoj prijeoperacijskoj ambulanti, gdje je obavljen klinički pregled s posebnim osvrtom na neurološke funkcije. Nakon obavljenoga prijeoperacijskog pregleda i dobivenoga placeta za kirurški zahvat, svaki bolesnik detaljno je usmeno upoznat s ciljevima i svrhom ove studije. Ispitanicima koji su pristali na sudjelovanje u ovome istraživanju i dali pisani pristanak za sudjelovanje, detaljno je pojašnjen cijeli anesteziološki i kirurški postupak te moguće nuspojave i komplikacije.

4.3. Metode

Na dan kirurškoga zahvata u sobi za pripremu bolesnika zabilježeni su uobičajeni demografski podatci (dob, spol, visina, težina), popratne bolesti, alergije te navike poput konzumacije alkohola i pušenja. Prije uvoda u anesteziju zabilježene su bazalne vrijednosti srednjega arterijskog tlaka (MAP), frekvencije pulsa i disanja te tjelesne temperature.

Svi su ispitanici 30 minuta prije uvoda u anesteziju, u sobi za pripremu bolesnika, primili 2,5 mg midazolama intravenski u svrhu premedikacije.

4.3.1. Protokol anestezije i kirurškoga zahvata

Nakon ulaska u operacijsku dvoranu svakom ispitaniku postavljen je standardni neinvazivni monitoring, odnosno saturacija periferne krvi kisikom (SpO_2), elektrokardiogram (EKG) te manžeta za neinvazivno mjerenje krvnoga tlaka. Elektroda BIS monitora (engl. *Bispectral Index*, Aspect Medical System Inc., Norwood, MA, USA) za nadzor dubine anestezije postavljena je na čelo bolesnika prema uputama proizvođača. Senzori zasebnoga monitora (engl. INVOS, *In Vivo Optical Spectroscopy,* INVOS 5100; Somanetics Corp., Troy, Michigan, USA) za mjerenje regionalne cerebralne saturacije postavljeni su također prema uputama proizvođača na frontalni dio glave. Također, u svrhu nadzora neuromišićnog bloka na lijevu podlakticu postavljene su dvije elektrode za TOF Watch S monitor (TOF Watch S, Organon, Ireland).

Nakon uvoda u anesteziju svakom bolesniku uvedena je nazogastrična sonda za dekompresiju želudca i u jednjak je postavljena temperaturna sonda za nadzor tjelesne temperature tijekom kirurškoga zahvata. Potom je uslijedio kirurški zahvat na početku kojega je s pomoću Veressove igle u trbuh upuhan ugljikov dioksid (CO_2) do vrijednosti intraabdominalnoga tlaka od maksimalno 15 mmHg. Nakon mjerenja neophodnih za ovo istraživanje, ispitanici su potom postavljeni u obrnuti Trendelenburgov položaj od 30 stupnjeva te je započet kirurški postupak odstranjivanja žučnoga mjehura. Tijekom anesteziološkog i kirurškog postupka nije bilo promjena nagiba tijela ni rotacije glave ispitanika što je bilo unaprijed definirano protokolom istraživanja.

Anesteziološki postupak i mehanička ventilacija u objema skupinama rađena je s pomoću anesteziološkoga stroja Drager Primus (Drägerwerk AG & Co. KgaA, Lübeck, Deutschland).

Tijekom anestezije bolesnici su mehanički ventilirani smjesom kisika i zraka u omjeru 50:50% i protokom svježih plinova od 1 L/min. Korišten je modalitet volumno kontrolirane ventilacije, s volumenom udaha od 6 mL/kg, frekvencijom udaha od 12 u minuti i tlakom na kraju ekspirija (engl. PEEP, Positive end expiratory pressure) od 5

cmH_2O. Frekvencija i volumen disanja naknadno su prilagođeni svakom bolesniku kako bi održali zadovoljavajuću perifernu oksigenaciju krvi kisikom i održali vrijednosti $ETCO_2$ u granicama od 32 do 35 mmHg.

Ukoliko je tijekom anestezije bolesnik postao hipotenzivan (MAP ≤ 20% bazalnih vrijednosti) ili bradikardan (puls ≤ 45/min), primijenjeno je 10 mg efedrina u slučaju hipotenzije ili 0,5 mg atropina u slučaju bradikardije. No, ako su hipotenzija ili bradikardija zahtijevali primjenu efedrina ili atropina više od 3 puta, bolesnik je bio isključen iz studije.

Tijekom anestezije bolesnik je također dobio lijekove za poslijeoperacijsku analgeziju (tramadol, metamizol, diklofenak, paracetamol) i lijekove za sprječavanje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (*engl.* PONV, *Post Operative Nausea and Vomiting*): metoklopramid, dexsamethason, droperidol ili ondasetron, zavisno o riziku za nastanak PONV koji je bio procijenjen Apfelovim simplificiranim ocjenskim skorom (59).

Pred sam kraj kirurškoga zahvata odstranjene su nazogastrična i temperaturna sonda, ispitanik je vraćen u neutralni položaj te je ispuhan ugljični dioksid iz trbušne šupljine. Nakon postavljanja posljednjega kirurškog šava isključena je infuzija propofola ili isključen isparivač za sevofluran, ovisno o pripadnosti skupini.

Dvije minute nakon uvoda u anesteziju u neutralnome položaju (Tind), dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju (Tat), potom 10 minuta nakon insuflacije CO_2 u obrnutome Trendelenburgovu položaju ($TatCO_2$) te 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju (Tpost) zabilježeni su: MAP, frekvencija pulsa, SpO_2, rSO_2, $ETCO_2$, koncentracija sevoflurana, protok propofola na sat i tjelesna temperatura mjerena u jednjaku. Tijekom anestezije praćeni su i zabilježeni i pokazatelji ventilacije bolesnika odnosno inspiratorni tlak u dišnim putevima (*engl. airway pressure,* Paw), dišni volumen (*engl. tidal volume*, TV), minutni volumen (MV) i frekvencija disanja (FD).

U sobi za oporavak zabilježeni su MAP, frekvencija pulsa, SpO_2 te regionalna cerebralna oksigenacija (rSO_2) 30 i 60 minuta nakon završetka anestezije. Također, 60 minuta nakon buđenja zabilježene su rane komplikacije, uključujući mučninu,

povraćanje, glavobolju, poremećaje vida ili neurološke simptome. Također je zabilježeno trajanje anestezije i operacije, trajanje pneumoperitoneuma i obrnutog Trendelenburgova položaja, gubitak krvi te ukupan volumen tekućina primijenjenih tijekom anestezije i nakon nje. Trećega dana nakon kirurškoga zahvata bolesnici su ponovno pregledani na kirurškome odjelu i ovisno o kliničkoj pojavnosti zabilježene su sve moguće komplikacije

4.3.2. VIMA tehnika anestezije

Zbog svojih svojstava (ugodan miris, ne iritira dišne puteve, nizak koeficijent topljivosti) sevofluran je pogodan za inhalacijski uvod i održavanje anestezije (VIMA, *engl. Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia*). Inhalacijski se uvod najčešće rabi u dječjoj anesteziji, no zbog neinvazivnosti i jednostavnosti tehnika se sve češće rabi i kod odraslih pacijenata. U dosadašnjoj literaturi opisana su dva načina inhalacijskoga uvođenja u anesteziju:

Tehnika postupnoga uvođenja: ona se sastoji u podizanju koncentracije za 1% nakon svaka 2 udaha, a najčešće se sevofluran koristi u kombinaciji s oksidulom.

Tehnika jednoga udaha: kod te se tehnike najprije dišni krug ispuni najvećom mogućom koncentracijom sevoflurana najčešće u kombinaciji s oksidulom. Potom bolesnik izdahne rezidualni volumen i do vitalnoga kapaciteta udahne anestetik iz maske zadržavajući dah koliko može, a postupak udisanja ponavlja se dok bolesnik ne izgubi svijest (7, 8, 12).

U našoj studiji tehnikom smo se koristili za uvod i održavanje anestezije u VIMA skupini ispitanika. Upotrijebili smo inhalacijski anestetik sevofluran, metodom pojedinačnoga udaha (metoda vitalnoga kapaciteta) s protokom svježih plinova 6 L/min, FiO_2=1,0 i početnom koncentracijom anestetika 8 vol%. Rabili smo sljedeće načelo: najprije smo rukom zatvorili otvor maske kako bi se u respiracijskome krugu povećala i izjednačila koncentracija sevoflurana. Nakon toga bolesnik je duboko udahnuo i izdahnuo 2-3 puta (denitrogenacija) pa mu je prije sljedećega udaha postavljena maska na lice te mu je rečeno da duboko udahne i zadrži dah. Postupak

se ponavljao sve dok bolesnik nije izgubio svijest. Tada je smanjena inspiratorna koncentracija sevoflurana na koncentraciju za održavanje anestezije od 1,5-2,5 vol% (ovisno o BIS vrijednosti) u smjesi kisika i zraka omjera 50:50%, a protok svježih plinova smanjen je na 1 L/min. Ciljne vrijednosti BIS-a tijekom anestezije bile su 40-50. Za olakšanje endotrahealne intubacije korišten je nedepolarizirajući neuromišićni relaksans rokuronij bromid u dozi 0,6 mg/kg te za analgeziju sufentanyl u dozi 0,5 mcg/kg. Ukoliko je postojala potreba za dodatnom relaksacijom tijekom operacije (TOF≥2, *engl. Train of Four)*, primijenjene su doze od 0,15 mg/kg rokuronija. Kod porasta pulsa ili tlaka za više od 20% od bazalnih vrijednosti bolesnicima su ordinirane dodatne doze sufentanyla (5-10 mcg). Na kraju operacije učinjena je reverzija neuromišićnoga bloka, ukoliko je postojala potreba, odnosno kod TOF vrijednosti manjoj od 4. Reverzija je rađena lijekom neostigminom (1,5-2,5 mg) uz prethodno davanje atropina (0,5-1,0 mg).

4.3.3. TIVA tehnika anestezije

Potpuna intravenska anestezija *(engl.Total intravenous anesthesia)* jest tehnika opće anestezije u kojoj se rabi kombinacija lijekova isključivo intravenskim putem, bez dodatka inhalacijskih anestetika. Lijekovi pogodni za TIVA-u trebaju imati brzo djelovanje i kratko vrijeme oporavka, bez ostatnih učinaka. Iako se za potpunu intravensku anesteziju mogu rabiti svi intravenski lijekovi, ipak se danas zbog svojih povoljnih svojstava najčešće rabe propofol, kratkodjelujući opioidi (alfentanil, remifentanil) i neuromišićni relaksansi kraćega djelovanja (rokuronij). U svakodnevnoj praksi postoje dvije tehnike potpune intravenske anestezije, odnosno klasična tehnika u kojoj anesteziolog određuje protok doziranja anestetika na perfuzoru te TCI tehnika ciljno vođene infuzije *(engl. target controlled infusion)* u kojoj se anestezija vodi prema željenoj ciljnoj koncentraciji anestetika u krvi, ovisno o osobitostima bolesnika i operacijskoga zahvata.

Prednosti potpune intravenske anestezije jesu da nema zagađenja operacijske dvorane inhalacijskim anesteticima, ugodnija je za bolesnika, manja je učestalost

mučnine i povraćanja nakon operacije i brži je oporavak bolesnika. Ta je tehnika pogodna za bolesnike kod kojih postoji opasnost od pojave maligne hipertermije. U najveće nedostatke TIVA tehnike ubrajaju se potrebna skupa oprema za izvođenje anestezije i cijena tehnike. Nadalje, ako se ne koristimo monitorom za nadzor dubine anestezije, lako je moguće predozirati bolesnika što može produljiti vrijeme buđenja. Iako kod TIVA tehnike postoji stvarna opasnost od budnosti bolesnika tijekom anestezije, brojne studije to nisu utvrdile ako se nadzirala dubina anestezije. Od ostalih negativnih strana te tehnike na kraju treba spomenuti i bol zbog dugotrajna injiciranja propofola te poslijeopearcijsku slabost i smetenost bolesnika (7, 8, 12).

Tijekom ovoga istraživanja rabila se klasična TIVA tehnika u kojoj je protok propofola ručno određivao anesteziolog koji je vodio anesteziju. Za potrebe tehnike rabili smo automatski perfuzor (Perfusor® Space, B. Braun Medical Inc., USA) za kontrolirano doziranje anestetika. Bolesnici su anestezirani propofolom po sljedećem načelu: za uvod u anesteziju ordinirano je 1,5 mg/kg propofola, a nakon toga započeta je kontinuirana intravenska primjena propofola u dozi od 100 do 150 mcg/kg/min tijekom prvih deset minuta. Doza anestetika poslije je smanjena na 70-150 mcg/min (ovisno o vrijednosti BIS-a). Ciljne vrijednosti BIS-a kretale su se između 40 i 50. Za endotrahealnu intubaciju rabio se nedepolarizirajući neuromišićni relaksans rokuronij bromid u dozi 0,6 mg/kg te za analgeziju sufentanyl u dozi 0,5 mcg/kg. Ukoliko je postojala potreba za dodatnom relaksacijom (TOF≥2), tijekom operacije dodala se dodatna doza rokuronija (0,15 mg/kg). Bolesnici su mehanički ventilirani smjesom kisika i zraka u omjeru 50:50%, s protokom svježih plinova od 1 L/min. Kod porasta pulsa ili tlaka za više od 20% od bazalnih vrijednosti primijenjena je dodatna doza sufentanyla (5-10 mcg). Desetak minuta prije završetka operacije ukinuta je trajna infuzija propofol. Na kraju operacije učinjena je reverzija neuromišićnoga bloka, ako je postojala potreba, odnosno kod TOF *(engl. Train of Four)* vrijednosti manjoj od 4. Reverzija je rađena lijekom neostigminom (1,5-2,5 mg) uz prethodno davanje atropina (0,5-1,0 mg).

4.3.4. Cerebralna oksimetrija

Regionalna cerebralna saturacija (rSO_2) nadzirana je INVOS sustavom (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy,* INVOS 5100; Somanetics Corp., Troy, Michigan, USA). INVOS sustav pruža mogućnost kontinuiranoga neinvazivnog mjerenja promjena u regionalnoj moždanoj saturaciji kisikom, a poput pulsnog oksimetra koristi se spektroskopijom preko svjetla bliskog infracrvenom spektru *(engl. near infrared spectroscopy – NIRS).*

Osnova metode zasniva se na uporabi infracrvenoga svjetla koje prodire u različita tkiva i pritom se djelomično apsorbira u tkivnim kromoforima te tako određuje tkivnu oksigenaciju. Tehnologija cerebralne oksimetrije zasniva se na sposobnosti bliske infracrvene svjetlosti da prodire kroz kožu, kost i moždano tkivo u čeonoj regiji glave ispitanika i vraća se u luku prema detektorima. Unutar valnih duljina 700-1300 nm tu svjetlost absorbiraju uglavnom tkivni kromofori: hemoglobin, bilirubin i citokrom. Bliska infracrvena spektroskopija koristi se izvorom svjetlosti od dviju valnih duljina (735 i 810 nm) koje, prolazeći kroz tkiva, mjeri njihova apsorpcijska svojstva. Pri valnoj duljini od 730 nm apsorpcijski spektri hemoglobina i oksihemoglobina maksimalno su razdvojeni pa se upravo u tome području i najbolje razlikuju. Cerebralna saturacija kisikom reflektira ravnotežu između opskrbe i potrebe za kisikom, a na nju utjecaj imaju starost bolesnika, parcijalni tlak ugljikova dioksida ($PaCO_2$), saturacija hemoglobina u arterijskoj krvi (SaO_2), protok krvi kroz mozak, promjene u metaboličkoj potrošnji kisika u mozgu ($CMRO_2$), srčani indeks (CI), koncentracija hemoglobina u krvi i ukupan volumen krvi (BV) (60).

Ključni element cerebralnog oksimetra jest elektroda (SomaSenzor) koja se postavlja na čelo bolesnika s obiju strana, a koja je sastavljena od nekoliko dijelova. Jedan je od njih izvor infracrvenog svijetla koji emitira dva svjetlosna snopa različitih valnih duljina (735 i 810 nm). Drugi važan dio oksimetra jesu dva prijamnika svjetlosti (površinski i duboki), koji su smješteni 3 i 4 cm od izvora svjetla. Transmiterski dio elektrode odašilje neškodljivo infracrveno svjetlo koje prolazi kroz čelo bolesnika u mozak, a dva prijamnika na različitoj udaljenosti od izvora svjetla mjere dvije vrijednosti apsorpcije iz različite dubine tkiva (tzv. prostorna rezolucija). Srednja

vrijednost dubine prodiranja fotona iznosi približno 1/3 vrijednosti razmaka između odašiljača i prijamnika svjetlosnog signala (61). Tako primjenom jednog prijamnika na 3 cm udaljenosti od izvora NIR svjetlosti dobivamo signale iz površnoga tkiva, a primjenom drugog na 4 cm udaljenosti od odašiljača NIR svjetlosti dobivamo vrijednosti apsorpcije iz dubljega tkiva. Upravo takav raspored izvora svjetlosti i prijamnika omogućuju dublje prodiranje svjetlosnih fotona, sprječava rasipanje fotona i osigurava bolje bilježenje podataka. Također se na taj način eliminira utjecaj ekstracerebralnih čimbenika kao i utjecaji kosti lubanje na cerebralnu saturaciju.

Dobivene se informacije potom obrađuju informatički po zadanome algoritmu i naposljetku dobivamo brojčanu vrijednost cerebralne oksigenacije koja se ispisuje na zaslonu monitora. Na zaslonu se prikazuju vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u realnome vremenu (svakih 10 sekundi). Nadalje, prikazuju se bazalne vrijednosti kao i postotak promjene trenutne vrijednosti u odnosu na izmjerenu bazalnu vrijednost. Isto tako, monitor signalizira ako je došlo do većih promjena cerebralne saturacije u odnosu na bazalnu vrijednost (najčešće monitor signalizira pad rSO_2 jednak ili veći od 20% u odnosu na početnu vrijednost) (61).

Iako do sada nisu određene normalne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u mozgu, dosadašnje publikacije ukazuju na vrijednosti između 55% i 78% kao normalne. Prema literaturnim navodima pad regionalne cerebralne saturacije ispod vrijednosti od 50% ili za više od 20% od bazalne vrijednosti (62) razlog su za zabrinutost i početak standardiziranih intervencija radi sprječavanja oštećenja mozga. Kliničke studije pokazale su da je pad vrijednosti ispod 40% ili pad za više od 25% od bazalne vrijednosti povezan s neurološkim oštećenjem i lošijim ishodom (63).

Kako bi se neinvazivno mogla mjeriti rSO_2, obično se na frontalni dio glave s obiju strana iznad obrva postavlja po jedna elektroda za nadzor oksigenacije. S obzirom na to da je više od dvije trećine krvi u mozgu venska krv, cerebralna oksimetrija predominantno određuje lokalnu vensku saturaciju. Postavljanjem senzora prije uvoda u anesteziju moguće je odrediti bazalnu oksigenaciju mozga te kasnije pratiti kretanje oksigenacije tijekom anestezije i kirurškoga postupka. Sukladno navedenom, u našem smo istraživanju bazalnu vrijednost rSO_2,

zabilježenu neposredno prije uvoda u anesteziju, uzeli kao polaznu točku za procjenu regionalne cerebralne saturacije. Kao kritična granica moždane desaturacije uzeli smo pad cerebralne regionalne saturacije za više od 20 % u odnosu na bazalne vrijednosti, a ako su bazalne vrijednosti bile niže od 50%, kao kritičan pad uzeli smo pad veći od 15 posto.

U slučaju kritičnoga pada regionalne cerebralne saturacije u naših ispitanika koristili smo se sljedećim algoritmom, a prema preporukama iz literature (64). Ponajprije smo osigurali normalne vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka i provjerili smo položaj vrata bolesnika, odnosno isključili smo vanjski pritisak na karotidne arterije i jugularne vene koji može uzrokovati pad rSO_2. Nadalje, razmotrili smo potrebu za transfuzijom eritrocita ako je došlo do začajnijega perioperacijskog krvarenja. Ako unatoč primjeni navedenih mjera nije došlo do oporavka rSO_2, odmah smo povećali inspiratornu koncentraciju kisika na 100% te smo s ciljem smanjenja metaboličkih potreba u mozgu produbili anesteziju povećanjem protoka propofola za 50% ili povećanjem koncentracije sevoflurana do 2 MAC u VIMA skupini. Ciljne BIS vrijednosti u tome trenutku bile su 20-30. Ako nakon svih navedenih mjera nije došlo do oporavka regionalne cerebralne saturacije, a kako bismo spriječili trajnije posljedice, kirurgu se savjetovalo da što žurnije završi kirurški zahvat.

4.4. STATISTIČKE METODE

Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli korištene su deskriptivne statističke metode. Sve varijable testirane su na normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su se u ovisnosti o rezultatu rabile parametrijske ili neparametrijske metode.

Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za normalno distribuirane varijable, dok su medijanom i rasponom izražene varijable koje se ne raspodjeljuju normalno. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom.

Za utvrđivanje razlika između dvaju nezavisnih uzoraka upotrijebljen je Studentov t-test za parametrijsku, a Mann-Whitneyjev U-test za neparametrijsku raščlambu, dok je za utvrđivanje razlika između dvaju zavisnih uzoraka pri parametrijskoj raščlambi upotrijebljen t-test zavisnih uzoraka, a Wilcoxonov test za neparametrijsku rasčlambu. Za više uzoraka rabio se Friedmanov test. U svrhu utvrđivanja razlika među proporcijama između dvaju nezavisnih uzoraka upotrijebljen je χ^2-test i Fisherov egzaktni test.

Za utvrđivanje povezanosti korišten je Pearsonov koeficijent korelacije ili Spearmanov koeficijent korelacije u zavisnosti o normalnosti raspodjele.

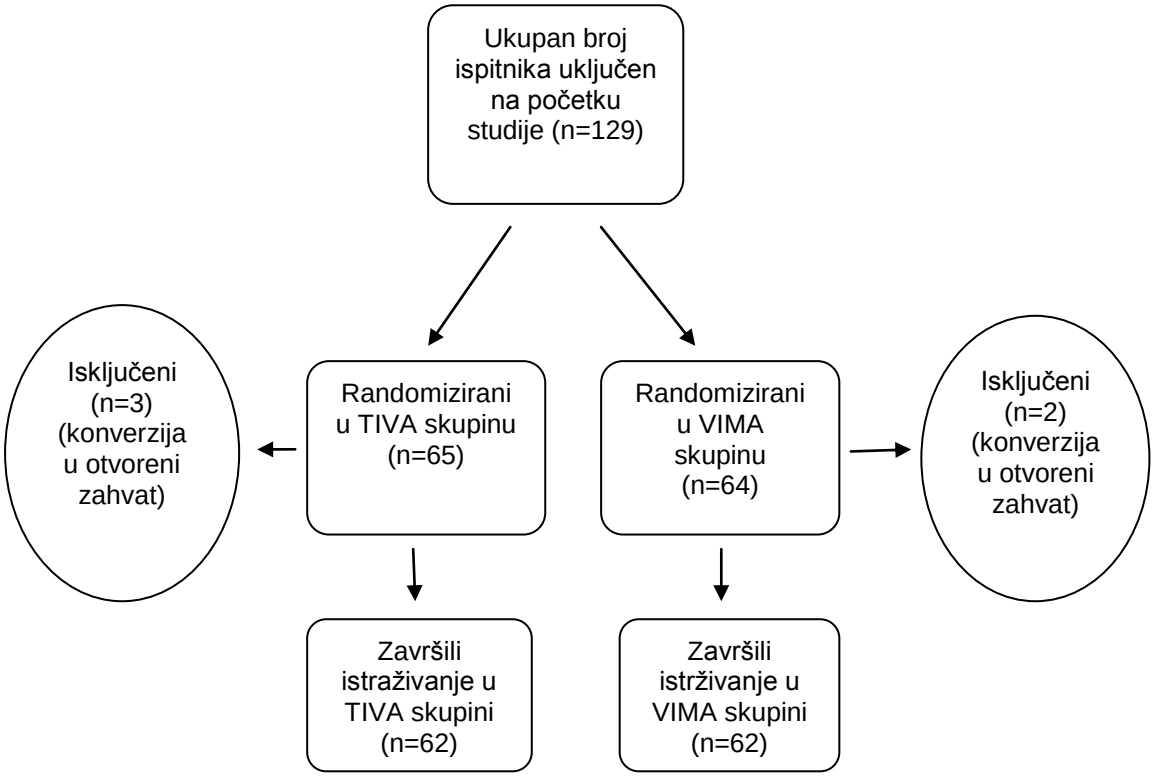
Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti $\alpha = 0.05$.

Statistička analiza učinjena je programskim sustavom SPSS (verzija 17.0 for Windows, SPSS Inc, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Demografske osobine ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 129 ispitanika, no naknadno je zbog promjene kirurškoga postupka u otvorenu operaciju iz istraživanja isključeno 5 ispitanika. Ukupan konačan broj ispitanika uključenih u istraživanje jest 124, ravnomjerno raspoređenih u dvije jednake skupine ovisno o tehnici anestezije, i to 62 ispitanika u TIVA skupini i 62 ispitanika u VIMA skupini. Dijagram istraživanja s obzirom na uključivanje i naknadno isključivanje pojedinih ispitanika opisan je na slici 5.1.1. Populaciju čine 39 muškaraca (31,5%) i 85 žena (68,5%), a prosječna dob u ukupnoj populaciji ispitanika jest 53,78±13,698 godina (raspon 19-79 godina). Demografske i opće karakteristike ispitnika u objema skupinama prikazane su u tablici 5.1.1.



Slika 5.1.1. Dijagram protoka ispitanika uključenih u istraživanje

Tablica 5.1.1. Demografske i opće osobitosti ispitanika

Osobitost	**TIVA skupina** (n=62)	**VIMA skupina** (n=62)	**χ^2 , t, p vrijednost**
Spol Muški Ženski	 20 (32,3%) 42 (67,7%)	 19 (30,6%) 43 (69,4%)	 χ^2=0,037, p=0,847
Dob (godine)	53±13 (22-79)	54±14 (19-76)	t= -0,255, p=0,799
Visina (cm)	169±8 (155-185)	165±21 (150-187)	t=0,929, p=0,355
Težina (kg)	87±15 (57-123)	82±14 (44-124)	t=1,795, p=0,075
*__BMI__ (kg/m^2)	30,29±4,63 (21,4-40,6)	29,31±4,39 (16,8-44,1)	t=1,210, p=0,229
†**ASA skupina** I II	 5 (8,1%) 57 (91,9%)	 7 (11,3%) 55 (88,7%)	 χ^2=0,037, p=0,847
Hemoglobin (g/L)	140±15 (106-171)	137±13 (102-161)	t=0,931, p=0,353
Hematokrit (%)	42±4 (30-50)	41±4 (33-48)	t= 0,350, p=0,727
Pušenje	22 (35,5%)	15 (24,2%)	χ^2=1,888, p=0,169
Alkohol	3 (4,8%)	2 (3,2%)	χ^2=0,208, p=0,648
Alergijska dijateza	13 (21%)	12 (19,4%)	χ^2=0,050, p=0,823

*BMI-engl. body mass index, indeks tjelesne mase; †ASA-American Society of Anesthesiologist

Promatrajući demografske i opće osobitosti ispitanika nismo pronašli statistički značajnu razliku između dviju promatranih skupina.

Gotovo polovica ispitanika u objema istraživanim skupinama boluje od povišenoga krvnog tlaka. Relativno visok postotak ispitanika s povišenom tjelesnom masom zabilježen je u objema skupinama (u VIMA skupini 19,4%, a u TIVA skupini 16,1%), no bez statistički značajne razlike među promatranim skupinama. Na trećem mjestu po zastupljenosti jest šećerna bolest (tip II) s učestalošću od 12,9% do14,5%, ovisno o skupini. Kod naših ispitanika nismo zabilježili nijedan slučaj šećerne bolesti tipa I. Najčešće popratne bolesti među ispitanicima prikazane su u Tablici 5.1.2. Nešto veću učestalost astme/KOPB-a pronašli smo u VIMA skupini, s graničnom statističkom značajnošću (p=0,050).

Tablica 5.1.2. Popratne bolesti u ispitivanoj populaciji

Bolest	**TIVA skupina** (n=62)	**VIMA skupina** (n=62)	**χ^2, p vrijednost**
Hipertenzija	30 (48,4%)	32 (51,6%)	χ^2=0,129, p=0,719
Koronarna bolest	1 (1,6%)	0 (0%)	χ^2=1,008, p=0,315
Astma/Kronična opstruktivna bolest pluća	0 (0%)	3 (4,8%)	χ^2=3,074, p=0,050
Šećerna bolest tipa I	8 (12,9%)	9 (14,5%)	χ^2=0,068, p=0,794
Debljina	12 (19,4%)	10 (16,1%)	χ^2=0,221, p=0,638
Hiperlipidemija	2 (3,2%)	3 (4,8%)	χ^2=0,208, p=0,648
Maligna bolest	2 (3,2%)	3 (4,8%)	χ^2=0,208, p=0,648

5.2. Promjene srednjega arterijskog tlaka i frekvencije pulsa

Tijekom anestezije i operacijskoga zahvata utvrdili smo značajne promjene srednjega arterijskog tlaka i frekvencije pulsa u odnosu na početne, bazalne vrijednosti. Promjene srednjega arterijskog tlaka tijekom različitih faza anestezije prikazane su u tablici 5.2.1. Tijekom indukcije u anesteziju (Tind) u objema skupinama ispitanika došlo je do značajnoga pada srednjega arterijskog tlaka, a težnja snižavanja vrijednosti nastavio se nakon upuhivanja CO_2 u trbušnu šupljinu (TCO_2). Uspoređujući obje skupine ispitanika, utvrdili smo da su niže minimalne i niže maksimalne vrijednosti MAP-a zabilježene u TCO_2 (raspon 51-150 mmHg) i $TatCO_2$ (raspon 59-158 mmHg) vremenima u VIMA skupini. Postavljanjem bolesnika u obrnuti Trendelenburgov položaj s pneumoperitoneumom ($TatCO_2$) u objema skupinama zabilježili smo porast srednjega arterijskog tlaka. Upravo u tom veremenu zabilježili smo i maksimalne vrijednosti MAP-a tijekom cijeloga kirurškog i anesteziološkog postupka.

T-testom uparenih uzoraka usporedili smo postoji li značajna razlika između bazalnih vrijednosti srednjega arterijskog tlaka u odnosu na vrijednosti u TCO_2 i $TatCO_2$ vremenu u objema skupinama. U TIVA skupini prosječna je vrijednost srednjega arterijskog tlaka statistički značajnije niža u TCO_2 vremenu u odnosu na bazalnu vrijednost (t=6,818, p=0,000), dok u $TatCO_2$ vremenu nije bilo statistički značajne razlike između navedenih tlakova (t=-0,918, p=0,362). U VIMA skupini također smo utvrdili statistički značajnije niži srednji arterijski tlak u TCO_2 vremenu (t=6,027, p=0,000). U vremenu $TatCO_2$ nismo također utvrdili značajnu razliku tlaka u odnosu na bazalnu vrijednost (t=1,458, p=0,150). Nadalje, usporedili smo prosječne bazalne vrijednosti srednjega arterijskog tlaka s vrijednostima nakon anestezije, odnosno u Rec30 i Rec60 vremenima. Prosječne bazalne vrijednosti MAP-a u objema ispitivanim skupinama statički su značajno više od srednjih vrijednosti u vremenima Rec30 i Rec60 (p=0,000).

Tablica 5.2.1. Promjene srednjega arterijskog tlaka (mmHg) tijekom operacije

Vrijeme	**TIVA skupina** (n=62)	**VIMA skupina** (n=62)	**t, p vrijednost**
[*]Baz	107,31±13,56	104,74±17,38	t=0,916, p=0,361
[†]Tind	94,37±23,99	97,32±24,07	t=-0,684, p=0,495
[‡]TCO_2	88,29±18,60	86,11±22,20	t=0,592, p=0,555
[§]$TatCO_2$	109,97±23,08	100,35±20,97	t=2,427, p=0,017[††]
[‖]Tpost	99,16±13,10	94,42±16,02	t=1,804, p=0,074
[¶]Rec30	93,76±12,78	93,44±16,32	t=0,123, p=0,903
[**]Rec60	90,31±13,62	92,27±14,38	t=-0,782, p=0,436

[*]Baz – početna (bazalna) vrijednost; [†]Tind – dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; [‡]TCO_2 – dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; [§]$TatCO_2$ – 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; [‖]Tpost – 10 minuta nakon desuflacije CO2 u neutralnome položaju; [¶]Rec30 i [**]Rec60 – 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju.

[††]$p<0,05$.

Gledajući potrošnju antihipertenzivnih lijekova tijekom anestezije, utvrđeno je da je veći broj ispitanika u TIVA skupini (15/62) zahtijevao primjenu antihipertenzivnoga lijeka u odnosu na ispitanike u VIMA skupini (3/62), što je bilo i statistički značajno (χ^2=9,358, p=0,002). Nadalje, iako je dvostruko veći broj ispitanika u TIVA skupini (14/62) u odnosu na VIMA skupinu (7/62) zahtijevao primjenu vazokonstriktora, među promatranim skupinama nije bilo statistički značajne razlike (χ^2=2,809, p=0,075).

Tijekom promatranih vremena utvrdili smo značajne promjene i u frekvenciji srčanoga pulsa. Najniža frekvencija pulsa u TIVA skupini ispitanika zabilježena je tijekom uvoda u anesteziju (40/min), dok je najveća vrijednost frekvencije pulsa u toj skupini zabilježena u TCO_2 vremenu. U VIMA skupini ispitanika i najniže i najviše vrijednosti frekvencije pulsa zabilježene su tijekom uvoda u anesteziju, odnosno u fazi Tind. Promjene frekvencije pulsa u perioperacijskome razdoblju opisane su u Tablici 5.2.2.

Ispitano je postoji li razlika u frekvenciji pulsa u pojedinim vremenskim točkama u odnosu na pripadnost skupini i pokazano je da jedina statistički značajna razlika postoji u vremenu Rec 30 (t=-2,372, p=0,019), odnosno da su bolesnici anestezirani TIVA tehnikom imali nižu frekvenciju pulsa 30 minuta nakon buđenja iz anestezije. Ispitano je također postoje li značajne razlike u frekvenciji pulsa u vremenima s pneumoperitoneuom (TCO_2 i $TatCO_2$) u odnosu na bazalnu vrijednost frekvencije pulsa. U TIVA skupini frekvencije pulsa statistički su značajno niže u TCO_2 (t=3,061, p=0,003), ali i u $TatCO_2$ vremenskoj točki (t=3,663, p=0,001). Za razliku od TIVA skupine, u VIMA skupini utvrđene su statistički značajnije niže vrijednosti frekvencije pulsa u vremenskoj točki TCO_2 (t=2,731, p=0,008) u odnosu na bazalnu vrijednost. U vremenskoj točki $TatCO_2$ nije bilo značajne razlike u odnosu na bazalnu vrijednost frekvencije pulsa (t=1,875, p=0,066).

5.2.2. Promjene frekvencije pulsa (1/min) u periopercijskome razdoblju

Vrijeme	**TIVA skupina** (n=62)	**VIMA skupina** (n=62)	**t, p vrijednost**
[*]Baz	79±15	82±13	t=-1,070, p=0,287
[†]Tind	82±19	78±22	t=1,107, p=0,271
[‡]TCO_2	74±16	75±18	t=-0,353, p=0,725
[§]$TatCO_2$	73±14	78±16	t=-1,612, p=0,109
[‖]Tpost	73±14	74±14	t=-0,223, p=0,824
[¶]Rec30	70±12	75±11	t=-2,372, p=0,019[††]
[**]Rec60	70±12	73±14	t=-1,336, p=0,184

[*]Baz – početna (bazalna) vrijednost; [†]Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; [‡]TCO_2 – vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; [§]$TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; [‖]Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; [¶]Rec30 i [**]Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju.

[††]$p<0,05$.

5.3. Promjene tjelesne temperature

Najniža tjelesna temperatura od 35,3ºC zabilježena je u VIMA skupini u vremenima TCO_2 i $TatCO_2$, dok su kod ispitanika u TIVA skupini gotovo u svim vremenima zabilježene nešto više vrijednosti najmanje (35,4 ºC) i najveće (37,2 ºC) tjelesne temperature. Prosječne vrijednosti tjelesne temperature u promatranim vremenskim točkama prikazane su u Tablici 5.3.1.

Tablica 5.3.1. Promjene tjelesne temperature (ºC) tijekom anestezije

Vrijeme	**TIVA grupa** (n=62)	**VIMA grupa** (n=62)
***Tind**	36,12±0,33	36,08±0,29
†TCO_2	36,18±0,33	36,11±0,30
‡$TatCO_2$	36,02±1,29	36,09±0,32
§Tpost	36,16±0,35	36,02±0,33

*Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; †TCO_2 – vrijednost zabilježena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ‡$TatCO_2$ – vrijednost izmjerena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; §Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju.

Iako su promjene tjelesne temperature tijekom anestezije i operacije vrlo male, testom ponovljenih mjerenja ANOVA i naknadnim testom Post Hoc ispitano je postoji li statistički značajna razlika između temperature ispitanika u četirima zadanim vremenskim točkama (Tind, TCO_2, $TatCO_2$ i Tpost). Dobiveni podatci pokazuju da statistički značajna razlika u TIVA skupini postoji (F=412030,583, p=0,000) između

Tind (srednja temperatura 36,12ºC) i TCO_2 vremenske točke (srednja temperatura 36,17 ºC). Također, na isti način ispitali smo postoji li statistički značajna razlika između tjelesnih temperatura ispitanika u navedenim vremenima u VIMA skupini ispitanika. Dobiveni podatci pokazuju da postoji statistički značajna razlika (F=895543,727, p=0,000) između svih mjerenih vremena, osim u Tind i $TatCO_2$ vremenskoj točki koji su isti.

5.4. Promjene intraabdominalnoga tlaka

Promjene intraabdominalnoga tlaka u objema skupinama kreću se unutar raspona od 9 do 15 mmHg. Prosječne vrijednosti IAP statistički su više (t=-5,22, p=0,000) u $TatCO_2$ vremenu u odnosu na TCO_2 vrijeme (12,75 mmHg naprama 12,12 mmHg) u VIMA skupini ispitanika. Također, ustanovili smo da statistički značajna razlika postoji i u TIVA skupini (t=-4,26, p=0,000) u navedenim vremenima (12,03 naprama 12,35 mmHg).

5.5. Promjene parametra oksigenacije i ventilacije

Bazalne vrijednosti saturacije arterijske krvi kisikom (SpO_2) kreću se u rasponu 91-100% u VIMA skupni te 92-100% u TIVA skupini ispitanika, bez statistički značajne razlike između skupina. Najniže vrijednosti SpO_2 tijekom anestezije zabilježene su tijekom uvoda u anesteziju, a u poslijeoperacijskome razdoblju u Rec30 vremenu. Promjene saturacije periferne krvi kisikom u perioperacijskom razdoblju prikazane su u Tablici 5.5.1.

Tablica 5.5.1 Saturacija periferne krvi kisikom (%) u perioperacijskome razdoblju

Vrijeme	**TIVA skupina** (n=62)	**VIMA skupina** (n=62)	**t, p vrijednost**
[*]Baz	97±2 (92-100)	97±2 (91-100)	t=0,450, p=0,653
[†]Tind	98±3 (88-100)	97±4 (83-100)	t=1,176, p=0,242
[‡]TCO_2	99±2 (93-100)	98±2 (93-100)	t=1,372, p=0173
[§]$TatCO_2$	99±2 (93-100)	97±2 (97-100)	t=1,250, p=0,214
[‖]Tpost	98±2 (94-100)	98±2 (94-100)	t=-0,047, p=0,963
[¶]Rec30	93±4 (80-99)	94±3 (85-100)	t=,-2,342 p=0,021[††]
[**]Rec60	96±2 (90-100)	96±2 (91-100)	t=-0,322, p=0,748

[*]Baz – početna (bazalna) vrijednost; [†]Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; [‡]TCO_2 – vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; [§]$TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; [‖]Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; [¶]Rec30 i [**]Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju.

[††]$p<0,05$.

T-testom za parne uzorke ispitano je postoji li statistički značajna razlika između bazalnih vrijednosti SpO_2 i vrijednosti saturacije arterijske krvi kisikom 30 i 60 minuta nakon anestezije. U TIVA skupini ispitanika ustanovili smo da su bazalne vrijednosti SpO_2 statistički značajno više od vrijednosti saturacije u Rec30 (t=8,50, p=0,000) i Rec60 vremenu (t=3,45, p=0,001). Istovjetnom analizom VIMA skupine

ispitanika ustnovljeno je da su bazalne vrijednosti saturacije arterijske krvi kisikom također značajno više u odnosu na vrijednosti 30 (t=5,81, p=0,000) i 60 minuta (t=2,44, p=0,017) nakon buđenja iz anestezije. Potrebu za dodatnom oksigenacijom preko maske zahtijevalo je ukupno 23/124 ispitanika, odnosno 15 ispitanika u TIVA skupini i 8 ispitanika u VIMA skupini. Nije postojala statistički značajna razlika u potrebi za dodatnom oksigenacijom u odnosu na pripadnost skupini (χ^2=2,616, p=0106). Testirano je također postoji li razlika u potrebi za dodatnom oksigenacijom nakon anestezije između pušača i nepušača te utvrđeno da nije bilo statistički značajne razlike (χ^2=0,008, p=0.931).

Utvrđeno je nadalje da nakon upuhivanja CO_2 u trbušnu šupljinu (TCO_2 i $TatCO_2$ vrijeme) dolazi do povećanja tlakova u dišnim putevima. Težnja promjena tlakova u dišnim putevima (Paw) prikazan je u Tablici 5.5.2.

Obradom podataka nije utvrđena statistički značajna razlika između tlakova u dišnim putevima tijekom pojedinih vremenskih točaka anestezije u odnosu na pripadnost skupini (TIVA ili VIMA).

Utvrđeno je također da vrijednosti tlakova u dišnim putevima ne ovise o dobi bolesnika ni u jednome mjerenom vremenu Tind (r=-0,050, p=0,583), TCO_2(r=0,36, p=0,692), $TatCO_2$ (r=0,046, p=0,614) i Tpost (r=-0,003, p=0,971). Nadalje, pokazano je da postoji statistički značajna pozitivna povezanost težine ispitanika i tlakova u dišnim putevima u vremenima Tind (r=0,401, p=0,000), TCO_2 (r=0,329, p=0,000), $TatCO_2$ (r=0,298, p=0,001) i Tpost (r=0,278, p=0,002). Statistički značajno veće tlakove u dišnim putevima u svim mjerenim vremenima imali su također bolesnici s većim indeksom tjelesne mase (p=0,000). Između pušača i nepušača nisu utvrđene statistički značajne razlike tlakova u dišnim putevim ni u jednome mjerenom vremenu, Tind (t=-1,588, p=0,115), TCO_2 (t= -0,143, p=0,886), $TatCO_2$ (t=0,442, p=0,659) i Tpost (t=-0,512, p=0,609). Nadalje, utvrđeno je kako nakon upuhivanja CO_2 u trbuh dolazi do statistički značajnog porasta tlaka u dišnim putevima u odnosu na bazalne vrijednosti, odnosno u mjerenim vremenima TCO_2 (t=-17,757, p=0,000) i $TatCO_2$ (t=-22,504, p=0,000).

Tablica 5.5.2. Tlak u dišnim putevima izmjeren tijekom različitih vremena mehaničke ventilacije

Vrijeme	**TIVA** (n=62)	**VIMA** (n=62)	**t, p vrijednost**
***Tind**	15±4 (9-27)	14±3 (8-24)	t=1,724, p=0,087
†TCO_2	19±4 813-28)	18±4 (9-26)	t=0,987, p=0,326
‡$TatCO_2$	21±4 (13-30)	20±4 (11-27)	t=1,062, p=0,290
§Tpost	16±3 (11-23)	15±3 (7-23)	t=1,657, p=0,100

*Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; †TCO_2 – vrijednost zabilježena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ‡$TatCO_2$ – vrijednost izmjerena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; §Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju.

Ispitanici su tijekom anestezije ventilirani volumenima udaha 350-700 mL te nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pripadnost skupini, Tind (t=0,296, p=0,768), TCO_2 (t= -0,784, p=0,434), $TatCO_2$ (t=-0,619, p=0,537) i Tpost (t=0,040, p=0,968). Vrijednosti minutne ventilacije u $TatCO_2$ vremenu bile su značajno veće (7,06±1,58 L) u odnosu na početne vrijednosti (6,62±1,65 L), što je bilo i statistički značajno (t=-3,500, p=0,001).

5.6. Regionalna cerebralna saturacija (rSO_2)

Bazalne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije rasprostranjene su u rasponu 46-87%. Iako kod većine ispitanika postoje razlike u bazalnoj vrijednosti rSO_2 u ovisnosti o strani mjerenja, nije bilo statistički značajne razlike između mjerenih strana glave, TIVA (t=-1,267, p=0,210), VIMA (t=-1,480, p=0,144). Općenito gledajući, u indukciji u anesteziju zabilježen je porast rSO_2 vrijednosti u objema skupinama ispitanika da bi nakon upuhivanja CO_2 u trbušnu šupljinu i porasta intraabdominalnoga tlaka (TCO_2 i $TatCO_2$ vrijeme) vrijednosti rSO_2 pokazale težnju pada. Nakon završetka anestezije vrijednosti regionalne cerebralne saturacije pokazale su težnju povratka prema bazalnim vrijednostima.

Najviše i najniže izmjerene vrijednosti, kao i prosječne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije kisikom s obiju strana glave ispitanika prikazane su u Tablici 5.6.1. Kretanje prosječnih vrijednosti regionalne cerebralne saturacije kisikom prikazan je u grafovima 5.6.1. i 5.6.2.

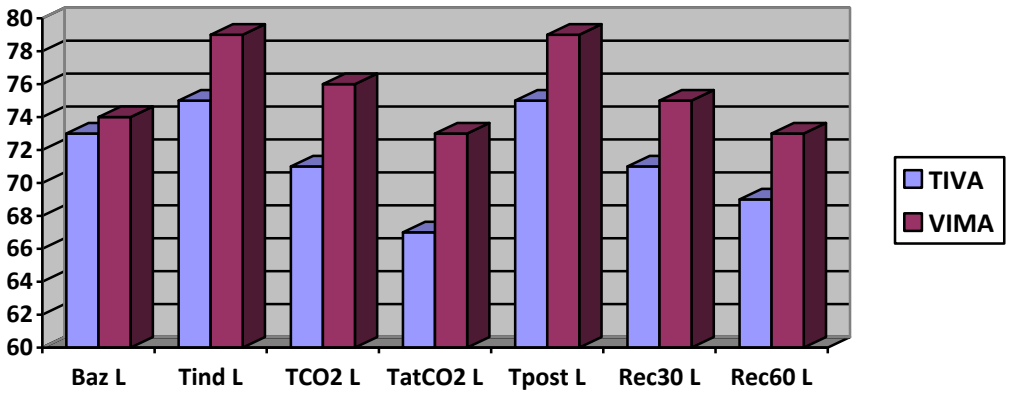
Kao što je prikazano u Tablici 5.6.1., grafovima 5.6.1. i 5.6.2. kod najvećeg broja ispitanika u fazama TCO_2 i $TatCO_2$ dolazi do snižavanja vrijednosti regionalne cerebralne saturacije. Postotak snižavanja rSO_2 vrijednosti u odnosu na bazalnu vrijednost prikazan je u tablicama 5.6.2. i 5.6.3.

Tablica 5.6.1. Izmjerene prosječne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (rSO_2) s obiju strana glave

Vrijeme	**TIVA skupina mjereno na desnoj strani čela** (n=62)	**VIMA skupina mjereno na desnoj strani čela** (n=62)	**TIVA skupina mjereno na lijevoj strani čela** (n=62)	**VIMA skupina mjereno na lijevoj strani čela** (n=62)
***Baz**	73±8 (43-85)	74±8 (53-95)	71±8 (46-83)	72±8 (56-87)
†Tind	75±9 (52-95)	80±8 (60-95)	75±9 (53-91)	79±8 (61-95)
‡TCO_2	71±10 (47-95)	77±8 (59-95)	71±10 (47-91)	76±8 (55-95)
§$TatCO_2$	67±12 (41-92)	74±9 (56-91)	67±12 (44-92)	73±9 (53-95)
‖Tpost	75±8 (52-90)	80±7 (65-95)	75±8 (51-94)	79±7 862-95)
¶Rec30	72±7 (52-90)	76±7 (62-92)	71±7 (58-90)	75±6 (62-88)
****Rec60**	71±7 (52-85)	74±7 (51-94)	69±7 (55-88)	73±7 (57-87)

*Baz – početna (bazalna) vrijednost; †Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; ‡TCO_2 – vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; §$TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; ‖Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ¶Rec30 i **Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju.

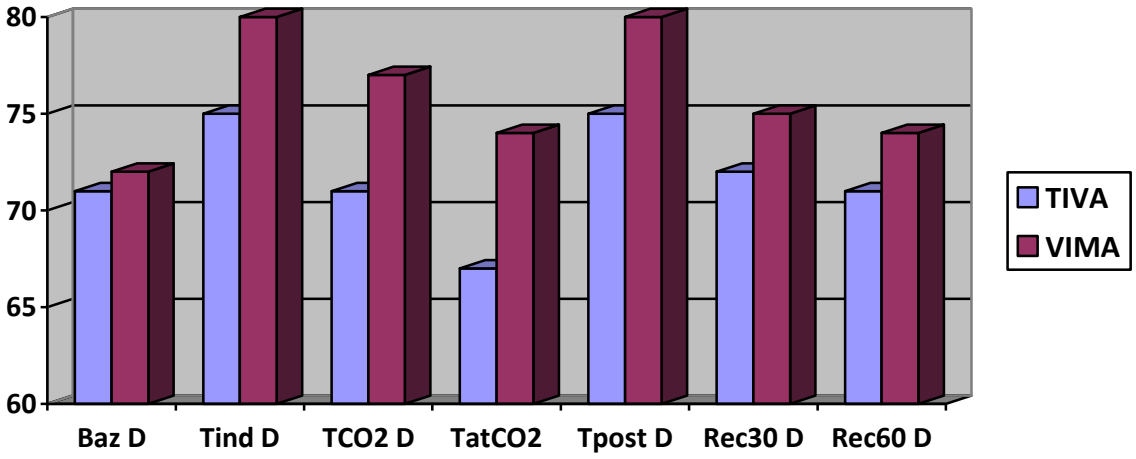
††$p<0,05$.



Legenda: Baz – početna (bazalna) vrijednost; Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; TCO_2 –vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; $TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; Rec30 i Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju. L – vrijednost izmjerena na lijevoj strani čela.

Slika 5.6.1. Promjene prosječne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (rSO_2) izmjeren INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na lijevoj strani čela

Neposredno nakon uvoda u opću anesteziju vrijednosti regionalne cerebralne saturacije kisikom rastu u objema skupinama. Nakon upuhivanja CO_2 i osobito postavljanjem ispitanika u obrnuti Trendelenburgov položaj, vrijednosti rSO_2 opadaju. Vrijednosti cerebralne oksigencije naglo rastu nakon ispuhivanja ugljičnoga dioksida po završetku kirurškoga zahvata i pokazuju težnju povratka prema početnim vrijednostima. U svim promatranim vremenima nakon uvoda u anesteziju statistički značajno više rSO_2 vrijednosti imali su ispitanici u VIMA skupini (Slika 5.6.1).



Legenda: Baz – početna (bazalna) vrijednost; Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; TCO_2 –vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; $TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; Rec30 i Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju. D – vrijednost izmjerena na desnoj strani čela.

Slika 5.6.2. Promjene prosječne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (rSO_2) izmjeren INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na desnoj strani čela

Nakon uvoda u opću anesteziju vrijednosti regionalne cerebralne saturacije kisikom rastu u objema skupinama. Nakon upuhivanja CO_2 i osobito postavljanjem ispitanika u obrnuti Trendelenburgov položaj, vrijednosti rSO_2 opadaju. Vrijednosti cerebralne oksigencije naglo rastu nakon ispuhivanja ugljičnoga dioksida po završetku kirurškoga zahvata i pokazuju težnju povratku prema početnim vrijednostima. U svim promatranim vremenima nakon uvoda u anesteziju statistički značajno više rSO_2 vrijednosti imali su ispitanici u VIMA skupini (Slika 5.6.2).

Tablica 5.6.2. Postotak pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u odnosu na početnu (bazalnu vrijednost, Tbaz) kod ispitanika u TIVA skupini

Vrijeme	**≤5%**	**5 -10%**	**10-20%**	**≥20%**	**Bez pada**
***Tind L**	8 (12,9%)	3 (4,8%)	1 (1,6%)	/	50 (80,6%)
†TCO_2 L	19 (30,6%)	9 (14,5%)	2 (3,2%)	3 (4,8%)	29 (46, 8%)
‡$TatCO_2$ L	12 (19,4%)	5 (8,1%)	18 (29%)	10 (16,1%)	17 (27,4%)
§Tpost L	9 (14,5%)	2 (3,2%)	2 (3,2%)	1 (1,6%)	48 (77,4%)
‖Rec30 L	19 (30,6%)	7 (11,3%)	3 (4,8%)	1 (1,6%)	32 (51,6%)
¶Rec60 L	22 (35,5%)	8 (12,9%)	7 (11,3%)	1 (1,6%)	24 (38,7%)
***Tind D**	8 (12,9%)	3 (4,8%)	3 (4,8%)	/	48 (77,4%)
†TCO_2 D	19 (30,6%)	9 (14,5%)	7 (11,3%)	3 (4,8%)	24 (38,7%)
‡$TatCO_2$ D	7 (11,3%)	7 (11,3%)	17 (27,4%)	12 (19,4%)	19 (30,6%)
§Tpost D	13 (21%)	5 (8,1%)	1 (1,6%)	/	43 (69,4%)
‖Rec30 D	19 (30,6%)	9 (14,5%)	4 (6,5%)	1 (1,6%)	29 (46,8%)
¶Rec60 D	25 (40,3%)	11 (17,7%)	5 (8,1%)	/	21 (33,9%)

*Tind – postotak pada rSO_2 vrijednosti izmjeren dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; †TCO_2 – postotak pada rSO_2 vrijednosti izmjeren dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ‡$TatCO_2$ – postotak pada rSO_2 vrijednosti zabilježen 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; §Tpost – postotak pada rSO_2 vrijednosti izmjeren 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ||Rec30 i ¶Rec60 – postotak pada rSO_2 vrijednosti zabilježen 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju. D – postotak pada u odnosu na početnu vrijednost izmjeren na desnoj strani čela; L – postotak pada u odnosu na početnu vrijednost izmjeren na lijevoj strani čela.

Tablica 5.6.3. Postotak pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u odnosu na početnu (bazalnu vrijednost, Tbaz) kod ispitanika u VIMA skupini

Vrijeme	**≤5%**	**5-10%**	**10-20%**	**≥20%**	**Bez pada**
***Tind l**	12 (19,4%)	1 (1,6%)	/	/	49 (79%)
†TCO_2 L	14 (22,6%)	12 (19,4%)	1 (1,6)	/	35 (56,5%)
‡$TatCO_2$ L	14 (22,6%)	9 (14,5%)	8 (12,9%)	3 (4,8 %)	28 (45,2%)
§Tpost L	10 (16,1%)	3 (4,8%)	1 (1,6%)	/	48 (77,4%)
‖Rec 30 L	16 (25,8%)	6 (9,7%)	2 (3,2%)	/	38 (61,3%)
¶Rec 60 L	25 (40,3%)	8 (12,9%)	2 (3,2%)	1 (1,6 %)	26 (41,9%)
***Tind D**	7 (11,3%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	/	53 (85,5%)
†TCO_2 D	12 (19,4%)	7 (11,3%)	4 (6,5%)	/	39 (62,9%)
‡$TatCO_2$ D	14 (22,6%)	6 (9,7%)	8 (12,9%)	3 (4,8%)	31 (50%)
§Tpost D	12 (19,4%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	/	48 (77,4%)
‖Rec 30 D	15 (24,2%)	6 (9,7%)	2 (3,2%)	/	39 (62,9%)
¶Rec 60 D	23 (37,1%)	6 (9,7%)	4 (6,5%)	1 (1,6%)	28 (45,2%)

*Tind – postotak pada rSO_2 vrijednosti izmjeren dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; †TCO_2 – postotak pada rSO_2 vrijednosti izmjeren dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ‡$TatCO_2$ – postotak pada rSO_2 vrijednosti zabilježen 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; §Tpost – postotak pada rSO_2 vrijednosti izmjeren 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ||Rec30 i ¶Rec60 – postotak pada rSO_2 vrijednosti zabilježen 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju. D – postotak pada u odnosu na početnu vrijednost izmjeren na desnoj strani čela; L – postotak pada u odnosu na početnu vrijednost izmjeren na lijevoj strani čela.

Hi kvadrat (χ^2) testom ispitana je povezanost pada regionalne cerebralne saturacije u pojedinim vremenskim točkama anestezije i operacije s osobitostima bolesnika. Utvrđen je statistički značajan pad rSO_2 u bolesnika starijih od 65 godina u vremenima TCO_2 L (χ^2=12,94, p=0,012), $TatCO_2$ L (χ^2=10,74, p=0,030) i Tpost L (χ^2=19,44, p=0,001). Također je pokazano kako ne postoji statistički značajna razlika (p>0,05) između pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije i spola ispitanika, tj. u svim ispitivanim vremenskim točkama oba spola imala su sličan postotak pada rSO_2. Nadalje, željeli smo pokazati postoje li statistički značajne promjene u snižavanju vrijednosti rSO_2 s obzirom na težinu ispitanika. S obzirom na to da je težina kontinuirana varijabla, a postotak pada diskontinuirana s više od dvaju modaliteta, za ispitivanje razlika rabili smo ANOVA test. Statistički značajne razlike između ispitanika s različitim postotkom pada rSO_2 vrijednosti pokazale su se u vremenima Tind D (F=4,479, p=0,005), TCO_2 D (F=3,856, p=0,006) i $TatCO_2$ D (F=3,552, p=0,009). Najveću težinu (srednja vrijednost 104,2 kg) imali su oni ispitnici kod kojih je došlo do pada vrijednosti rSO_2 između 5-10% u trenutku indukcije u antesteziju. Postotak pada rSO_2 vrijednosti veći od 20 % u vremenu TCO_2 D imali su ispitanici s najvećom tjelesnom masom (srednja vrijednost tjelesne mase iznosila je 103,6 kg). Također, najveći pad (>20%) u vremenu $TatCO_2$ D imali su najteži ispitnici (srednja vrijednost tjelesne mase bila je 92,4 kg). Kada je kao parametar za usporedbu uzet indeks tjelesne mase (BMI), utvrđeno je kako su statistički značajni pad imali ispitanici s većim BMI (>30 kg/m^2) u mjerenim vremenima TCO_2 L (F=2,516, p=0,045), $TatCO_2$ L (F=2,575, p=0,041), Tind D (F=2,762, p=0,045), TCO_2 D (F=2,855, p=0,027) i $TatCO_2$ D (F=3,344, p=0,012). Hi kvadrat (χ^2) testom ispitano je postoji li poveznost pada regionalne cerebralne saturacije s navikom pušenja i utvrđeno je kako nije bilo statistički značajne razlike u svim mjerenim vremenima (p>0,05). Testirana je također povezanost pada rSO_2 vrijednosti s hipertenzijom kao prijeoperacijskim kliničkim parametrom i utvrđeno je kako je jedino u vremenu TCO_2 L došlo do statistički značajnijega pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (χ^2=10,38, p=0,034). Nadalje, nije utvrđena statistička povezanost između početne vrijednosti hemoglobina i pada rSO_2 vrijednosti ni u jednome mjerenom vremenu (p>0,05). Ako pogledamo supranormalne vrijednosti rSO_2 (≥90 %), utvrđeno je kako su samo 2 ispitanika u TIVA skupini postigli vrijednost rSO_2 iznad 90 %, dok ih je u VIMA skupini bilo 8, što je bilo i statistički zncajno (χ^2=3,916, p=0,048)

Statistički značajne razlike između srednjih vrijednosti regionalne cerebralne oksigenacije između ispitanika u TIVA i VIMA skupini prikazana je u tablicama 5.6.4 i 5.6.5.

Nadalje, Hi kvadrat (χ^2) testom provjereno je postoji li razlika u postotku pada vrijednosti regionalne cerebralne oksigenacije s obzirom na pripadnost TIVA ili VIMA skupini i dokazano je da postoji statistički značajna razlika između TIVA i VIMA skupine u mjerenom vremenu $TatCO_2$ L (χ^2=11,60, p=0,021) i $TatCO_2$ D (χ^2=13,93, p=0,008), odnosno, znatno više ispitanika u TIVA skupini imalo je pad rSO_2 veći od 20%.

Utvrđeno je također koliko se prosječne vrijedosti rSO_2 u vremenima Rec30 i Rec60 razlikuju u odnosu na prosječnu bazalnu vrijednost. U VIMA skupini statistički značajna razlika utvrđena je u vremenu Rec30 L (t=-2,585, p=0,012), odnosno prosječna vrijednost rSO_2 pola sata nakon buđenja iz anestezije značajnije je viša u odnosu na bazalnu vrijednost. U TIVA skupini nije bilo statistički značajne razlike u rSO_2 vrijednostima, odnosno Rec30 L (t=-0,984, p=0,329), Rec60 L (t=1,524, p=0,133). Vrijednosti regionalne crebralne saturacije sat vremena nakon anestezije vraćaju se prema bazalnim vrijednostima te ni u jednome mjerenju nije bilo značajne razlike u odnosu na početne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije.

Tablica 5.6.4. Razlike srednjih vrijednosti regionalne cerebralne saturacije između skupina izmjerenih INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na lijevoj strani čela

Vrijeme	**TIVA (n=62)**	**VIMA (n=62)**	**t, p vrijednost**
***Tbaz L**	71±8	72±8	t=-0,138, p=0,891
†Tind L	75±9	79±8	t=-2,731, p=0,007
‡TCO_2 L	71±10	76±8	t=-2,977, p=0,004
§$TatCO_2$ L	67±12	73±9	t=-3,550, p=0,001
‖Tpost L	75±8	79±7	t=-2,815, p=0,006
¶Rec30 L	71±7	75±6	t=-3,585, p=0,000
****Rec60 L**	69±7	73±7	t=-2,971, p=0,004

*Baz – početna (bazalna) vrijednost; †Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; ‡TCO_2 – vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; §$TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutom Trendelenburgovu položaju; ‖Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ¶Rec30 i **Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju.

††$p<0,05$.

Tablica 5.6.5. Razlike srednjih vrijednosti regionalne cerebralne saturacije između skupina izmjerenih INVOS (*engl. In Vivo Optical Spectroscopy*) sustavom na desnoj strani čela.

Vrijeme	**TIVA (n=62)**	**VIMA (n=62)**	**t, p vrijednost**
***Baz D**	73±8	74±8	t=-1.232, p=0,220
†Tind D	75±9	80±8	t=-3,259, p=0,001
‡TCO_2 D	71±10	77±8	t=-3,550, p=0,001
§$TatCO_2$ D	67±12	74±9	t=-3,995, p=0,000
‖Tpost D	75±8	80±7	t=-3,524, p=0,001
¶Rec30 D	72±7	76±7	t=-3,633, p=0,000
****Rec60 D**	71±7	74±7	t=-2,826, p=0,006

*Baz – početna (bazalna) vrijednost; †Tind – vrijednost izmjerena dvije minute nakon uvoda u anesteziju, u neutralnome položaju; ‡TCO_2 – vrijednost izmjerena dvije minute nakon insuflacije CO_2 u neutralnome položaju; §$TatCO_2$ – vrijednost zabilježena 10 min nakon insuflacije CO_2 u obrnutome Trendelenburgovu položaju; ‖Tpost – vrijednost izmjerena 10 minuta nakon desuflacije CO_2 u neutralnome položaju; ¶Rec30 i **Rec60 – vrijednosti zabilježene 30 i 60 minuta nakon buđenja iz anestezije, u neutralnome položaju.

††$p<0,05$.

5.7. Osobitosti operacijskoga i anesteziološkoga postupka

Tijekom anestezije uporabu vazokonstriktora zbog značajnoga pada krvnog tlaka zahtijevao je 21 (16,9 %) ispitanik. Iako je dvostruko više (14/62) ispitanika u TIVA skupini zahtijevalo uporabu vazokonstriktora, ta razlika nije statistički značajna (χ^2=2,80, df=1, p=0,094). Vazokonstriktori se češće upotrebljavaju kod osoba mlađih od 65 godina (χ^2=7,31, p=0,007) i hipertoničara (χ^2=3,84, p=0,050). Ispitalo se također postoji li povezanost uporabe vazokonstriktora s indeksom tjelesne mase i utvrđeno je da osobe višega indeksa tjelesne mase nisu češće zahtijevale uporabu vazokonstriktora (t=-1,930, p=0,056). Nadalje, veći broj ispitanika u TIVA skupini (15/62) zahtijevao je primjenu antihipertenzivnoga lijeka u odnosu na ispitanike u VIMA skupini (3/62), što je bilo i statistički značajno (χ^2=9,358, p=0,002). Tijekom anestezije prosječno više količine opiodnoga analgetika sufentanila upotrijebljene su u VIMA skupini (29,2±7,96 vrs 26,35±5,36 mcg), što je bilo i statistički značajno (t=2,450, p=0,016).

Trajanje anestezije, operacije i pneumoperitoneuma prikazano je u Tablici 5.7.1.

Tablica 5.7.1. Trajanje anestezije, operacije i pneumperitoneuma u objema skupinama ispitanika iskazano u minutama

Dio postupka	**TIVA skupina** (n=62)	**VIMA skupina** (n=62)	**t, p vrijednost**
Anestezija	57±10 (40-90)	60±13 (37-95)	t=-1,692, p=0,093
Operacija	43±9 (30-80)	45±12 (30-84)	t=-0,863, p=0,390
Pneumpoeritoneum	37±9 (25-75)	38±11 (22-77)	t=-0,589, p=0,557

Uspoređeno je postoji li razlika u duljini anestezije, operacije i pneumoperitoneuma u odnosu na tehniku anestezije te je utvrđeno kako ne postoji statistički značajna razlika između TIVA i VIMA skupine ispitanika u trajanju anestezije (t=-1,692, p=0,093), trajanju operacije (t=-,863, p=0,390) te trajanju pneumoperitoneuma (t=-0,589, p=0,557).

Prosječni gubitak krvi u TIVA skupini iznosio je 19,84±31,70 mL (raspon 0-100 mL), dok je u VIMA skupini iznosio 24,35±58,94 mL (raspon 0-400 mL). Nije utvrđena statistički značajna razlika u gubitku krvi između promatranih skupina (t= -0,531, p=0,596).

Tijekom perioperacijskoga razdoblja ispitanici u TIVA skupini primili su 531,45±228,46 mL (raspon 150-1500 mL) kristaloida, a ispitanici u VIMA skupini 537,90±217,42 mL (raspon 150-1200 ml) kristaloida. Utvrdili smo kako nije bilo statistički značajne razlike u količini primijenjenih tekućina između skupina ispitanika (t=-0,161, p=0,872).

5.8. Komplikacije nakon anestezije

Poslijeoperacijska bol koja je zahtijevala analgetik bila je prisutna kod 71 (57,3 %) ispitanika. Doživljaj boli procijenjen vizualno analognom skalom (VAS) kretao se u ranome poslijeopercijskom razdoblju (do 1 sat nakon operacje) od vrijednosti VAS 0 do vrijednosti VAS 7. Usporedbom između skupina pokazano je kako 10 minuta (χ^2=10,30, p=0,172), 30 minuta (χ^2=8,52, p=0,289) i 60 minuta (χ^2=3,56, p=0,614) nakon operacije nije bilo statistički značajnih razlika u doživljaju jačine boli prema VAS ocjenskoj ljestvici.

Utvrđena je također statistički značajna razlika između dviju skupina ispitanika po potrebi za dodatnom analgezijom neposredno nakon operacijkoga zahvata. Analgeziju su znatno češće zahtijevali ispitanici iz TIVA skupine (χ^2=5,56, p=0,018). Od analgetka su najčešće primjenjivani meperidin (30/71) ili kombinacija meperidina s metamizolom (33/71), a među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na primijenjeni analgetik (χ^2=2,97, p=0,562).

Poslijeoperacijsku mučninu i/ili povraćanje (PONV) u ranome poslijeoperacijskom razdoblju imalo je 18/124 bolesnika, od kojih je 16 ispitnika zahtijevalo antiemetski lijek. Najčešće su primjenjivani metoklopramid (10/16), droperidol (5/6), ili oba navedna lijeka kod jednoga ispitnika koji je imao izrazito jake simptome PONV-a. Utvrđeno je da nije bilo statstički značajne razlike u pojavnosti PONV-a u odnosu na pripadnost skupini 10 minuta (χ^2=0,000, p=1,000), 30 minuta (χ^2=1,89, p=0,169) i jedan sat nakon buđenja iz anestezije (χ^2=0,151, p=0,697). Simptome PONV-a na bolničkome odjelu razvilo je 30 (24,2 %) bolesnika, statistički značajno više u VIMA skupini (χ^2=3,91, p=0,048).

Ostale komplikacije u poslijeoperacijskome razdoblju pojavile su se relativno rijetko, a njihov zbirni prikaz istaknut je u Tablici 5.8.1.

Tablica 5.8.1. Ostale komplikacije u poslijeoperacijskome razdoblju, zabilježene u ukupnoj populaciji ispitanika 10, 30 i 60 minuta neposredno nakon kirurškoga zahvata te u večernjim satima prvoga dana kao i u drugome danu nakon zahvata

Komplikacija	**10 min. nakon operacije**	**30 min. nakon operacije**	**60 min. nakon operacije**	**Prvi dan, u večernjim satima na odjelu**	**2. dan na odjelu**
Hipotenzija	/	1 (0,8 %)	/	2 (1,6 %)	3 (2,4 %)
Hipertenzija	7 (5,6 %)	6 (4,8 %)	/	8 (6,5 %)	1 (0,8 %)
Smetnje disanja	1 (0,8 %)	/	/	/	/
Glavobolja	/	/	/	/	1 (0,8 %)
Neurološke smetnje	/	/	/	/	/
Smetnje vida	/	/	/	/	/
Bol u ramenima	/	1 (0,8 %)	/	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)

6. RASPRAVA

Anesteziolozi se u svakodnevnome radu susreću s bolesnicima rizičnim za nastanak perioperativne cerebralne ishemije ili cerebrovaskularnih incidenata najčešće uslijed kombinacije prethodne cerebrovaskularne bolesti i visokorizičnoga kirurškog zahvata (18). Neodgovarajuća oksigenacija mozga tijekom anestezije može dovesti do neuroloških promjena ili mnogo češće do poslijeoperacijskih kognitivnih promjena koje mogu znatno utjecati na kvalitetu života bolesnika (3,4). Nadzor središnjega živčanog sustava tijekom anestezije rezerviran je uglavnom tek za pojedine bolesnike kod kojih anesteziološki i kirurški postupci ostvaruju izravne učinke na integritet mozga. Iako i kirurški postupci u općoj kirurgiji mogu dovesti do pogubnih posljedica po središnji živčani sustav, tehnike nadzora mozga rabe se nažalost tek povremeno. Također, očit je manjak kvalitetnih studija o utjecaju općih anestetika i pojedinih tehnika opće anestezije na cerebralnu oksigenaciju tijekom laparoskopskih operacija odstranjenja žučnog mjehura.

Cilj ove studije bio je utvrditi moguće učinke dviju različitih tehnika anestezije (TIVA i VIMA) na regionalnu cerebralnu saturaciju tijekom laparoskopskih operacija odstranjenja žučnog mjehura te utvrditi mogući povoljan učinak neinvazivnoga i kontinuiranoga nadzora regionalne cerebralne saturacije s pomoću sustava INVOS pri laproskopskim zahvatima.

Od ukupno 129 randomiziranih ispitanika uključenih u ovo istraživanje njih 124 završilo je istraživanje po planiranome protokolu. Prosječna je životna dob ispitanika 53±13 godina u TIVA skupini te 54±4 godina u VIMA skupini, bez statističke razlike između skupina (p=0,799). Udio ženskih ispitanika bio je otprilike 2/3 u objema skupinama (p=0,847). Dobna i spolna raspodjela ispitanika u našem istraživanju gotovo je jednaka kao i u drugim sličnim studijama (65). Iako su ispitanici u TIVA skupini imali nešto veće srednje vrijednosti tjelesne visine (169±8 cm naprama 165±21 cm), statistička razlika nije postojala (p=0,355). Prosječna tjelesna težina u TIVA skupini iznosila je 87±15 kg. Ispitanici u VIMA skupini bili su nešto lakši (82±14 kg), no statistički su skupine bile slične (p=0,075). Također, ispitanici u TIVA skupini imali su veći indeks tjelesne mase (30,29±4,63 kg/m^2) prema ispitanicima u VIMA skupini (29,31±4,39 kg/m^2), bez statistički značajne razlike (p=0,229).

Uzimajući u obzir opće osobitosti ispitanika navedene u Tablici 5.1.2., vidimo da se skupine ispitanika ne razlikuju ni u jednoj osobitosti. Prijeoperacijske vrijednosti hemoglobina i hematokrita kretale su se unutar normalnih vrijednosti. Prosječne razine hemoglobina prije operacije u TIVA skupini kretale su se od 106 do 171 (140±15) g/L, a u VIMA skupini 102-161 (137±13) g/L (p=0,353). Prijeoperacijske prosječne vrijednosti hematokrita također su bile podjednake u objema skupinama ispitanika (p=0,727).

Relativno visok postotak pušača utvrđen je u objema skupinama. U TIVA skupini postotak pušača iznosio je 35,5 %, u VIMA skupini taj postotak bio je nešto niži i iznosio je 24,2%, no skupine se statistički nisu razlikovale (p=0,169). Konzumacija alkohola prisutna je tek kod 3/62 (4,8%) ispitanika u TIVA skupini te kod samo 2 ispitanika (3,2%) u VIMA skupini (p=0,648). Tonnesen i suradnici utvrdili su da je u zapadnome svijetu učestalost pušenja u općoj kirurškoj populaciji približno 30% što je usporedivo s našim rezulatima. Ista skupina autora pokazala je da se učestalost konzumiranja alkohola u istoj populaciji kreće od 7 do 49% , nešto više nego u ispitnika u našem istraživanju (66).

Uzimajući u obzir opterećenost popratnim bolestima utvrdilo se da se približno polovica ispitanika liječi zbog povišenoga krvnog tlaka u objema skupinama, što je i najčešća popratna bolest među ispitanicima. S obzirom na pojavnost hipertenzije nismo utvrdili razlike među skupinama (p=0,719). Na drugome mjestu po zastupljenosti jest pretilost s učestalošću od 19,4% u TIVA skupini te 16,1% u VIMA skupini (p=0,638). Relativno značajan udio ispitanika u objema skupinama bio je opterećen šećernom bolesti tipa II, odnosno u TIVA skupini učestalost je bila 12,9%, dok je u VIMA skupini bila nešto viša i iznosila je 14,5% (p=0,794). Ostale popratne bolesti (astma/KOPB, koronarna bolest, hiperlipidemija, maligna bolest) zastupljene su s pojavnošću manjom od 5% te također bez razlika između skupina (Tablica 5.1.2). Slično našem istraživanju, autori Udekwu i Sullivan, istraživajući osobitosti laparoskopskih zahvata tijekom dvogodišnjega razdoblja u tercijarnoj bolnici, pronašli su najveću učestalost hipertenzije (28,7%), potom koronarne (15,6%) i šećerne bolesti (13,4%) te astme kod 5,5% ispitanika. U njihovoj je studiji učestalost prekomjerne tjelesne težine bila iznimno visoka i iznosila je 64,8% (67). Značajno niži postotak koronarnih bolesnika u našoj studiji jest razumljiv jer je naša studija

obuhvatila samo bolesnike ASA I i II klasifikacije kod kojih je očekivana pojavnost toga stanja niska. Casati je u svome istraživanju o utjecaju velikih abdominalnih operacija na regionalnu cerebralnu saturaciju također pokazao visoku učestalost arterijske hipertenzije (69%) i koronarne bolesti (16%) u općoj populaciji što je shvatljivo jer su u studiju uključeni bolesnici višega perioperacijskog rizika, tj. skupine ASA II i III (68).

Ova je studija pokazala kako se tijekom laparoskopskoga kirurškog postupka odstranjenja žučnog mjehura zbivaju značajne promjene regionalne cerebralne saturacije, a koje su ovisne o nizu različitih čimbenika.

Istraživanjem smo utvrdili kako se bazalne vrijednosti rSO_2 kreću unutar vrlo širokoga raspona od 46 do 87%. Iako kod većine ispitanika postoje razlike u bazalnoj vrijednosti rSO_2 u ovisnosti o strani mjerenja, nije bilo statistički značajne razlike između mjerenih strana glave ni u jednoj skupini. Prosječne bazalne vrijednosti rSO_2, ovisno o ispitivanoj skupini i u ovisnosti o strani mjerenja, kreću se u rasponu od 71±8 do 74±8, što je usporedivo s rezultatima dosadašnjih studija. Davie i Grocott, proučavajući utjecaj ekstrakranijalne kontaminacije na regionalnu cerebralnu saturaciju mjerenu sustavom INVOS u 12 zdravih dobrovoljaca, utvrdili su bazalnu vrijednost rSO_2 od 76±10 (69). Proučavajući utjecaj različitih čimbenika na promjene regionalne cerebralne saturacije u osoba starije životne dobi s prijelomom kuka, Papadopoulos i suradnici utvrdili su vrlo veliku raspršenost bazalnih rSO_2 vrijednosti s obiju strana glave. Prosječna rSO_2 vrijednost s lijeve strane iznosila je 60,09±10,2, dok je s desne strane bila nešto niža i iznosila je 58,64±9,92 (46). U skupini zdravih dobrovoljaca starosti 20-36 godina Kim je sa suradnicima utvrdio prosječnu bazalnu vrijednost rSO_2 od 71±6 (70). U prospektivnoj opservacijskoj studiji Casati je proučavao promjene regionalne cerebralne saturacije u starijih ljudi podvrgnutih velikim operacijama unutar trbušne šupljine i utvrdio kako prosječna bazalna vrijednost rSO_2 iznosi 63±8 (45). Analizirajući podatke 1000 promatranih bolesnika starosti 20-90 godina podvrgnutih operaciji srca, Edmonds je pronašao prosječnu bazalnu vrijednost regionalne cerebralne saturacije od 67±10 (39). Schoen i suradnici uspoređivali su utjecaj bazalnih vrijednosti rSO_2 na poslijeoperacijsku pojavnost delirija te utvrdili kako su u skupini bez delirija vrijednosti rSO_2 na sobnome zraku iznosile prosječno 63,1, dok je u skupini koja je razvila poslijeoperacijski delirij

on iznosio 58,1 (71). Nadalje, Madsen je na 39 ispitanika bez prateće kardiovaskularne bolesti utvrdio kako se normalne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije kreću u rasponu od 55 do 78% (72). U novijoj studiji Salazar je proučavala utjecaj promjena regionalne cerebralne oksigenacije na neurokognitivne poremećaje u 125 bolesnika podvrgnutih operaciji potpune endoproteze kuka u spinalnoj anesteziji. Autorica je sa suradnicima utvrdila kako je prosječna bazalna vrijednost mjerena s lijeve strane glave iznosila 65% (47%-80%), dok je s desne strane prosječno iznosila 65% (44%-87%) (73). Ukoliko pogledamo navedene studije i naše rezultate, možemo sažeti kako se normalne bazalne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije nalaze unutar vrlo širokoga raspona i ovisne su uglavnom o individualnim osobitostima ispitanika. Većina autora stoga se slaže kako je pri proučavanju utjecaja različitih čimbenika na rSO_2 nužno prije početka bilo kakve intervencije odrediti početnu (bazalnu) vrijednost i nakon toga pratiti kretanje vrijednosti u odnosu na zabilježenu početnu vrijednost rSO_2 (39, 41-47).

Nakon uvoda u anesteziju u našem istraživanju došlo je do porasta vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u objema skupinama ispitanika na svim mjerenim mjestima (Tablica 5.6.1). Taj porast čini nam se razumljivim s obzirom na povećanu koncentraciju kisika u udahnutoj smjesi plinova, smanjenu metaboličku aktivnost u mozgu i vjerojatnu neuroprotektivnu ulogu primijenjenih općih anestetika. Ipak, uspoređujući TIVA i VIMA skupinu ispitanika utvrdili smo kako je porast bio značajniji u VIMA skupini (Tablica 5.6.4.), a taj pozitivan utjecaj možemo uglavnom pribrojiti pozitivnom učinku sevoflurana na cerebralnu oksigenaciju. Također, kada smo analizirali supranormalne vrijednosti rSO_2 (≥90 %), utvrdili smo kako je samo 2 ispitanika u TIVA skupini postiglo vrijednost rSO_2 iznad 90%, dok ih je u VIMA skupini bilo 8. To je bilo tek na razini male statističke značajnosti (χ^2=3,916, p=0,048), što je najvjerojatne izravna posljedica učinka sevoflurana. Dobro je poznata činjenica kako je stanje hiperoksemije štetno i kako može pridonijeti razvoju neuropaoptoze. Stanje hiperoksemije u naših ispitanika trajalo je svega nekoliko minuta pa je ostvarivanje ikakvoga štetnog učinka na mozak vrlo malo vjerojatno. Suprotno većini istraživanja, Flynn i Auer dokazali su kako eubarična hiperoksemija poboljšava neurološki i neuropatološki ishod proučavajući utjecaj hiperoksemije na namjerno izazvanu cerebralnu ishemiju u štakora (74). Uspoređujući djelovanje općih anestetika na

pojavnost hiperoksemije Gupta i suradnici u retrospektivnome su istraživanju došli do zaključka kako inhalacijski uvod sevofluranom češće dovodi do cerebralne hiperoksemije u odnosu na uvod fentanilom kod djece podvrgnute kardijalnim operacijama (75). Isti je autor analizirao podatke o vrijednostima cerebralne oksigenacije djece u dobi 1-18 godina tijekom nekardijalnih kirurških zahvata i u toj je studiji također pokazao kako uvod u anesteziju sevofluranom značajno češće dovodi do cerebralne hiperoksemije u odnosu na propofol (76). S obzirom na različite stavove u literaturi o utjecaju hiperoksemije na cerebralnu ozljedu, mišljenja smo kako je neohodno provesti nova istraživanja sa strogo definiranim ulaznim i izlaznim varijablama kako bi se pribavili što precizniji podatci o potencijalnim štetnim učincima hiperoksemije na ishemični mozak.

Laparoskopski postupak nedvojbeno ima brojne prednosti pred otvorenim kirurškim zahvatima, no nažalost uzrokom je i značajnih fizioloških promjena brojnih organskih sustava, osobito u bolesnika s povećanim perioperacijskim rizikom (2). Prednosti laparoskopskih operacijskih zahvata u odnosu na otvorene operacije uključuju: manji opseg traume tkiva, manju bol, niži postotak plućnih poslijeoperacijskih komplikacija, brži oporavak, bolji kozmetski učinak, raniju mobilizaciju bolesnika i manje ukupne troškove liječenja.

Kako bi se omogućila što bolja vizualizacija kirurškoga polja i olakšao rad s kirurškim instrumentima, tehnika zahtijeva umjetni pneumoperitoneum s ugljikovim dioksidom i ovisno o vrsti zahvata promjenu položaja tijela (Trendelenburgov, obrnuti Trendelnburgov položaj, litotomijski ili bočni/polubočni položaj). Za stvaranje pneumoperitoneuma najčešće se rabi ugljikov dioksid koji se zbog dobre topljivosti brzo apsorbira iz krvi i peritonealne šupljine. Osim navedenog CO_2 jest bez boje, ne podržava gorenje, ima minimalne sistemske učinke u zdravih osoba, neutralizira se bikarbonatnim puferom i eliminira plućima.

Iako se pneumoperitoneum s CO_2 čini vrlo sigurnim, uzrokuje brojne patofiziološke promjene uslijed porasta intraabdominalnoga tlaka (IAP) i moguće hiperkarbije. Ako tomu pridružimo i nužne promjene položaja tijela, negativni učinci mogu biti značajni (77). U zdravih osoba te su promjene uglavnom beznačajne, no u rizičnih bolesnika opterećenih brojnim popratnim bolestima mogu biti pogubni. U

tablicama 1.5.1. i 1.5.2. prikazani su fiziološki učinci pneumoperitoneuma i promjena položaja tijela (77).

Tablica 6.1. Fiziološki učinci pneumoperitoneuma na najvažnije organske sustave

Kardiovaskularni sustav	
*IAP < 10 mm Hg	↑ †VP ⟶ ↑ ‡CO
*IAP 10–20 mm Hg	↑ *IAP ⟶ ↓†VP ⟶ ↓ ‡CO ↑* IAP ⟶ ↑ ‡SVR BP= ↓‡CO × ↑↑ ‡SVR= ↔↑§BP
*IAP > 20 mm Hg	↓↓ †VP ⟶ ↓↓↓ ‡CO ↓ ‡BP
Respiratorni sustav	‖FRC↓ Otpor u dišnim putevima ↑ Plućna rastezljivost ↓ Tlak u dišnim putevima ↑ Rizik barotraume ↑ Ventilacijsko perfuzijski omjer ↑
Bubrežni sustav	Bubrežni protok krvi ↓ Bubrežna funkcija ↓ Diureza ↓
Gastrointestinalni sustav	Protok krvi kroz splanhnikus ↓ Rizik regurgitacije ↓
Jetra	Protok krvi kroz jetru ↓ Venski tlak u portalnoj i hepatalnoj cirkulaciji ↑
Endokrini sustav	Stresni hormonalni odgovor ↑

↓ - pad vrijednosti; ↑ - porast vrijednosti; ↔ - vrijednost ostaje nepromijenjena

*IAP – intraabdominalni tlak; †VP – venski priljev; ‡CO – srčani izbačaj; ‡SVR –sistemska vaskularna rezistencija, ‡BP – arterijski krvni tlak, ‖FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet.

Tablica 6.2. Fiziološki učinci promjena položaja bolesnika tijekom operacije

	Trendelenburgov položaj	**Obrnuti Trendelenburgov položaj**
Kardiovaskularni sustav		
*VP	↑	↓
†CO	↑	↓
‡BP	↔	↓
Respiratorni sustav		
Plućni volumeni	↓	↔
§V/Q omjer	↑	↔
Atelektaze	↑	↔

↓ - pad vrijednosti; ↑ - porast vrijednosti; ↔ - vrijednost ostaje nepromijenjena

*VP – venski priljev; †CO – srčani izbačaj; ‡BP – arterijski krvni tlak; §V/Q omjer –ventilacijsko perfuzijski omjer.

Zbog značajne apsorpcije ugljičnoga dioksida iz trbušne šupljine tijekom laparoskopskih zahvata mogu se javiti hiperkapnija i acidoza koje se pridružuju negativnim učincima pneumoperitoneuma i položaja tijela (78). Hiperkapnija može uzrokovati smanjenje srčane kontraktilnosti i povećati rizik srčanih aritmija, a uz navedeno djeluje i vazodilatacijski te snižava sistemsku vaskularnu rezistenciju. Ipak, zbog aktivacije neurohumoralnoga odgovora i pojačanoga otpuštanja kateholamina taj je učinak ublažen.

Hiperkapnija i pneumoperitoneum uzrokuju stimulaciju simpatičkoga živčanog sustava i posljedično otpuštanje kateholamina (79). Neka istraživanja također su pokazala kako tijekom pneumoperitoneuma dolazi i do aktivacije renin-angiotenzinskog sustava te pojačanoga oslobađanja vazopresina (79).

Uslijed očekivanih negativnih učinaka laparoskopskoga kirurškog postupka na kardiovaskularni sustav i u našem smo istraživanju pokazali kako nakon umjetno izazvanoga pneumoperitoneuma upuhivanjem CO_2 u trbušnu šupljinu ispitanika (TCO_2 vrijeme) dolazi do postupnoga snižavanja vrijednosti cerebralne oksigenacije u većine ispitnika, osobito nakon promjene položaja bolesnika iz vodoravnoga u obrnuti Trendelenburgov položaj (Tablica 5.6.1., Slika 5.6.1. i Slika 5.6.2.). Taj pad rSO_2 vrijednosti sasvim je očekivan zbog negativnih učinaka povećanoga intraabdominalnog tlaka i obrnutog Trendelenburgova položaja na kardiovaskularnu funkciju i cerebralni protok krvi. Naime, povećani intraabdominalni tlak smanjuje vensku drenažu s posljedičnim porastom cerebralnoga volumena krvi i volumena likvora. Pridodamo li tomu otežan venski povrat iz lumbalnog spleta i porast parcijalnoga tlaka ugljikovog dioksida, navedene promjene neizbježno će dovesti do porasta intrakranijskoga tlaka. Uz smanjen venski priljev i smanjen srčani minutni volumen ti učinci mogu značajno kompromitirati perfuziju i oksigenaciju mozga, osobito u bolesnika koji od ranije imaju poremećenu cerebralnu cirkulaciju (2, 30-33). Svi ti patofiziološki učinci vjerojatno su uzrokom snižavanja vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u TCO_2 i $TatCO_2$ vremenskim točkama. Kritičan pad vrijednosti u TCO_2 vremenu zbilježen je kod 3 (2,42 %) ispitanika, no u vremenu $TatCO_2$ čak 15 (12,10%) ispitnika u ukupnoj populaciji imalo je pad vrijednosti regionalne cerebralne saturacije veći od 20%. Navedeni postotci kritičnih padova rSO_2 možda se i ne čine zabrinjavajućima, no u ovoj studiji radi se o ispitanicima ASA I i II fizikalnog statusa, bez težih popratnih bolesti. Realno je stoga pretpostaviti kako bi u rizičnih ispitanika pojavnost kritičnih padova regionalne cerebralne saturacije bila značajno češća, što su i pokazale neke dosadašnje studije (35, 44-46).

Naši rezultati o negativnome utjecaju laparoskopskoga kirurškog postupka na regionalnu cerebralnu oksigenaciju podupiru i otkrića sličnih studija. U studiji koja je uključila 70 bolesnika podvrgnutih laparoskopskoj herniorafiji, žučnoj premosnici ili odstranjenju žučnjaka Gipson i suradnici utvrdili su kritičan pad vrijednosti rSO_2 (veći od 20% u odnosu na bazalnu vrijednost) kod četvero bolesnika u trajanju duljem od 50% duljine pneumoperitoneuma (49). Koristeći se drugim tipom monitora za nadzor cerebralne oksigenacije (NIRO-500) Kitajima i suradnici analizirali su promjene u cerebralnoj oksigenaciji tijekom laparoskopske kolecistektomije s

pneumoperitoneumom u 12 odraslih dobrovoljaca ASA I i II skupine. Minutna se ventilacija tijekom operacije povećavala kako bi se postigla normokapnija. Autori su utvrdili mali pad HbO_2 nakon početka pneumoperitoneuma u odnosu na bazalnu vrijednost (-1,4±1,4 u odnosu na bazalnu vrijednost), no učinak je bio mnogo značajniji 30 minuta nakon upuhivanja CO_2 i promjene položaja tijela u obrnuti Trendelenburgov položaj (-5,1±1,9 u odnosu na bazalnu vrijednost) (81). Lee je sa suradnicima proučavao promjene regionalne cerebralne oksigenacije tijekom laparoskopskih ginekoloških zahvata kod 24 žene. Početna prosječna bazalna vrijednost bila je 65.5 ± 5.4 %, dok je nakon postavljanja bolesnica u Trendelenburgov položaj prosječna vrijednost iznosila 60.8 ± 5.6%. Upuhivanjem CO_2 u trbušnu šupljinu vrijednost se dodatno smanjila i iznosila je 57.1 ± 9.3%. Po prestanku operativnoga zahvata i vraćanjem bolesnica u neutralan položaj vrijednost regionalne cerebralne saturacije pokazala je težnju vraćanja prema bazalnim vrijednostima i iznosila je 64.0 ± 7.3% (82). Na skupini od 124 ispitanika podijeljenih u dvije istovjetne skupine ovisno o tehnici anestezije (VIMA i TIVA skupina), Ružman je sa suradnicima dokazao kako tijekom laparoskopske kolecistektomije dolazi do značajnih promjena regionalne cerebralne saturacije tijekom razdoblja pneumoperitoneuma u obrnutom Trendelenburgovu položaju. Ista skupina autora dokazala je kako VIMA tehnika anestezije uz uporabu sevoflurana značajno poboljšava regionalnu cerebralnu saturaciju u svim ispitivanim vremenskim točkama nakon uvoda u anesteziju (83).

Neželjeno smanjenje perfuzije i oksigenacije mozga mogu dovesti do neurokognitivnih poremećaja ili pak cerebrovaskularnih incidenata koji se mogu očitovati već u ranome poslijeoperacijskom razdoblju (3,4). Bolesnici s poremećenim kognitivnim funkcijama izloženi su povećanom riziku za nastanak cerebrovaskularnoga incidenta tijekom operacije pa je nadzor moždane funkcije u perioperacijskome razdoblju od nemalog značenja. U tu se svrhu tijekom operacije ovisno o ustanovi većinom rabe elektroencefalografija (EEG), praćenje saturacije venske krvi kisikom iz jugularnog bulbusa ($SjvO_2$), somatosenzorni evocirani potencijali ili transkranijalni Doplller (TCD). Nijedna od navedenih tehnika do danas nije prihvaćena kao standardna metoda za intraoperacijski nadzor. Tehnološki razvoj posljednjih je dvadesetak godina omogućio uporabu spektroskopije za nadzor

moždane oksigenacije preko nekoliko različitih aparata. U našoj studiji koristili smo se sustavom INVOS spektroskopije preko svjetla bliskog infracrvenom spektru (NIRS) koji pruža mogućnost kontinuiranoga i neinvazivnoga nadzora regionalne cerebralne saturacije kisikom (rSO_2). Koliko je značenje te vrste monitoringa u perioperacijskome razdoblju, pokazalo je nekoliko studija, koje su redom ukazale na značajnu povezanost između cerebralne desaturacije kisikom i razvoja poslijeoperacijskih neuroloških poremećaja.

Nedvojbena korist u nadzoru oksigenacije mozga dokazana je nizom istraživanja uglavnom za operacijske zahvate u kardiovaskularnoj kirurgiji (42-44). U novije vrijeme postoje publicirani radovi koji također pokazuju korisnost cerebralne oksimetrije na različitim profilima bolesnika i za različite kirurške zahvate (velike abdominalne operacije, operacije lomova bedrene kosti, veće ortopedske operacije i druge) kod kojih anesteziološki i kirurški postupci mogu imati značajan utjecaj na perfuziju mozga i dovesti do moguće cerebralne ishemije (45-48). Slater i suradnici dokazali su povezanost pada cerebralne oksigenacije tijekom operacije aortokoronarnoga premoštenja s razvojem neurokognitivnih poremećaja i produljenim liječenjem u bolnici (26). U 11 retrospektivnih studija s više od 7000 bolesnika podvrgnutih kardiokirurškim zahvatima utvrđeno je kako je uporaba monitora za nadzor regionalne cerebralne saturacije i postupanje prema utvrđenome protokolu povezano sa značajno manje neuroloških promjena i kraćim boravkom bolesnika u bolnici (39,84-93). Perioperacijski neurološki poremećaji nisu uvijek predvidljivi, utječu na morbiditet, mortalitet i značajno poskupljuju bolničko liječenje (34,92). Casati i Fanelli sa suradnicima istraživali su promjene cerebralne oksigenacije kod bolesnika iznad 60 godina ASA II-III skupine podvrgnutih velikim abdominalnim operacijama te utvrdili kako se kritičan (veći od 25%) pad regionalne cerebralne saturacije može očekivati kod svakoga četvrtog bolesnika. Također, isti autori utvrdili su povezanost neurokognitivnih poremećaja sa snižavanjem vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (68). U studiji koja je uključila 16 odraslih pacijenata podvrgnutih ortotopnoj transplantaciji jetre Plachky je sa suradnicima zabilježio kako snižavanje vrijednosti crebralne oksigenacije pokazuje značajnu pozitivnu korelaciju s poslijeoperacijskim porastom serumske vrijednosti NSE (neuron specifične enolaze) i S-100 proteina koji su markeri neuronalnoga oštećenja (94). U studiji

provedenoj na 76 odraslih bolesnika podvrgnutih torakalnoj operaciji s ventilacijom jednoga plućnog krila Tang je pokazao kako su snižene vrijednosti cerebralne oksigenacije u pozitivnom odnosu s razvojem neurokognitivnih promjena (95). U recentnoj studiji Salazar je proučavala utjecaj promjena regionalne cerebralne oksigenacije na neurokognitivne poremećaje kod 125 bolesnika podvrgnutih operaciji potpune endoproteze kuka u spinalnoj anesteziji te zaključila kako su se kod svih bolesnika snizile vrijednosti cerebralne oksigenacije tijekom kirurškoga zahvata, a čak 40% bolesnika u poslijeoperacijskome je razdoblju imalo neki od neurokognitivnih poremećaja (73).

Kritično niske vrijednosi rSO_2 kod naših ispitanika trajale su vrlo kratko (≤1 minute) jer smo odmah intervenirali po unaprijed definiranome protokolu. U slučaju pojave desaturacije, a prema protokolu istraživanja, najprije smo osigurali normotenziju ako je ona bila potencijalni uzrok padu rSO_2 vrijednosti. Dakako, provjeren je položaj vrata bolesnika kako bi se isključio vanjski pritisak na karotide i jugularne vene. Ako uz te mjere nije došlo do oporavka vrijednosti regionalne cerebralne saturacije, povećali smo inspiratornu koncentraciju kisika tijekom ventilacije i produbili opću anesteziju s ciljem smanjenja metaboličkih potreba u mozgu. Na navedene mjere kod svih ispitanika došlo je do oporavka vrijednosti regionalne cerebralne oksigenacije te nije bilo potrebe za ubrzavanjem kirurškoga postupka. Nadalje, kao što smo vidjeli, gubitci krvi tijekom zahvata nisu bili značajni pa ni kod jednog ispitanika gubitak krvi nije bio uzrokom kritičnoga pada vrijednosti rSO_2, odnosno ni jedan ispitanik nije zahtijevao transfuziju koncentrata eritrocita u svrhu povećanja rSO_2 vrijednosti. Posljedično promptnom reagiranju na kritično niske vrijednosti regionalne cerebralne saturacije, u poslijeoperacijskome razdoblju nismo našli ozbiljnijih neuroloških komplikacija. S obzirom na to da ispitnike u perioperacijskome razdoblju nismo testirali na fine neurokognitivne poremećaje, što i nije bila svrha ovoga istražvanja, teško je tvrditi kako oni nisu imali nikakvih neuroloških promjena uzrokovanih padom vrijednosti rSO_2.

Tijekom našega istraživnja pokušali smo utvrditi koje su individualne osobitosti ispitanika povezane sa značajnijim promjenama rSO_2. Gledajući pad vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u odnosu na dob ispitanika u ukupnoj populaciji, utvrdili smo kako je pad bio češći kod ispitanika iznad 65 godina starosti, i to u

vremenima TCO_2 L (p=0,012), $TatCO_2$ L (p=0,030) i Tpost L (p=0,001). Također, otkrili smo pozitivnu povezanost težine ispitanika s padom vrijednosti rSO_2. Naime, postotak pada vrijednosti rSO_2 veći od 20% u vremenu TCO_2 D imali su ispitanici s najvećom tjelesnom masom (srednja vrijednost tjelesne mase iznosila je 103,6 kg). Isto tako, najveći pad (>20%) vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u vremenu $TatCO_2$ D imali su najteži ispitnici (srednja vrijednost tjelesne težine u toj skupini iznosi 92,4 kg). Kada smo kao parametar za usporedbu uzeli indeks tjelesne mase (BMI), utvrdili smo da su statistički značajni pad imali ispitanici s većim BMI (>30 kg/m^2) u mjerenim vremenima TCO_2 L (p=0,045), $TatCO_2$ L (p=0,041), Tind D (p=0,045), TCO_2 D (p=0,027) i $TatCO_2$ D (p=0,012).

Stariju životnu dob karakterizira smanjenje fiziološke rezerve većine organskih sustava i povećana učestalost aterosklerotskih promjena na krvnim žilama, što ih čini izrazito osjetljivim na snižavanje protoka krvi. Povećan indeks tjelesne mase može naglasiti negativni utjecaj pneumoperitoneuma na cerebralni protok krvi i oksigenaciju. U objema tim rizičnim skupinama ispitanika kompenzacijski mehanizmi mogu biti značajno ograničeni. Sve su to mogući razlozi za veću učestalost cerebralne desaturacije kod starijih i adipoznih osoba. Rezultati naše studije o utjecaju dobi ispitanika na rSO_2 slažu se s otkrićem studije Kishija i njegovih suradnika kako su negative promjene regionalne cerebralne oksigenacije znatno češće kod osoba starije životne dobi (96). Dobro je poznata činjenica kako je u posljednjih godina značajno porastao broj starijih ljudi koji se liječe sve složenijim kirurškim postupcima. Laparosopskim kirurškim zahvatima danas se liječe vrlo složene kirurške bolesti, nerijetko kod starih bolesnika opterećenih brojnim popratnim bolestima. Populacija tih bolesnika pod iznimno je velikim rizikom za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija uslijed brojnih komorbiditeta i smanjene fiziološke rezerve (19, 20). Mozak starijih osoba izrazito je sklon razvoju hipoperfuzije uslijed djelovanja različitih lijekova i kao posljedica kirurške intervencije, pa je tijekom takvih stanja neophodan kontinuirani nadzor mozga kao organa koji je najosjetljiviji na slabiju perfuziju i na njemu se negativni učinci hipoperfuzije razvijaju znatno brže nego na kardiovaskularnome sustavu (25). Ukoliko uz promjene rSO_2 povezane sa starijom životnom dobi pogledamo i učestalost negativnih promjena kod bolesnika s

povećanim indeksom tjelesne mase, možemo reći da je veliki postotak kirurških bolesnika rizičan za nastanak perioperacijske cerebralne desaturcije.

Testirajući povezanost pada rSO_2 vrijednosti s hipertenzijom kao prijeoperacijskim kliničkim parametrom, utvrdili smo kako je jedino u vremenu TCO_2 L došlo do statistički značajnijega pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije (p=0,034). Statistički značajne razlike u padu rSO_2 vrijednosti u odnosu na spol, naviku pušenja i prijeoperacijske vrijednosti hemoglobina nismo uspjeli utvrditi. U ranije spomenutoj studiji provedenoj na 70 odraslih ispitanika podvrgnutim različitim laparoskopskim zahvatima Gipson i suradnici usporedili su nekoliko čimbenika s kritičnim padom regionalne cerebralne saturacije te utvrdili kako je kritičan pad bio neovisan o dobi ili pripadnosti skupini ASA. Ipak, negativna je povezanost bila očita u odnosu na tjelesnu težinu, tj. bolesnici kod koji se dogodio kritičan pad cerebralne oksigenacije prosječno su bili teži u odnosu na one bolesnike bez pada vrijednosti cerebralne oksigenacije (49). Kishi je proučavao utjecaj osobitosti ispitanika na vrijednosti rSO_2 kod 111 bolesnika tijekom opće anestezije te nije utvrdio povezanost s visinom, težinom i spolom. Isti je autor utvrdio kako negativna povezanost postoji u odnosu na dob bolesnika, a pozitivna povezanost u odnosu na vrijednost hemoglobina (96). Green je u studiji o promjenama regionalne cerebralne oksigenacije tijekom velikih abdominalnih operacija kod starijih osoba utvrdio kako postoji pozitivan odnos između vrijednosti rSO_2 i razine hemoglobina u krvi. Uspoređujući količinu izgubljene krvi tijekom kirurškoga zahvata, isti je autor pokazao kako je vrijednost regionalne cerebralne saturacije bila u negativnome odnosu s količinom izgubljene krvi (44). Tijekom torakalnih operacija s ventilacijom jednoga plućnog krila na 20 odraslih ispitanika Hemmerling nije uspio pokazati kako vrijednost cerebralne desaturacije ovisi o razini hematokrita i hemoglobina (97).

Opće je poznato kako je cilj svake opće anestezije osigurati besvjesnost, bezbolnost i mirno kirurško polje uz dobru oksigenaciju, kardiovaskularnu stabilnost i zadovoljavajuću perfuziju svih organskih sustava, što je uglavnom moguće izborom anesteziološke tehnike i odgovarajućih anestetika. Različiti anestetici različito utječu na cerebralnu hemodinamiku i intrakranijski tlak. Razumljivo je stoga da postoji veliki interes za proučavanje utjecaja općih anestetika na cerebralnu perfuziju i mogući nastanak hipoperfuzije i ishemije. Izbor vrste anestezije i anestetika za izvođenje

postupka mogu biti vrlo važni u laparoskopskoj kirurgiji s ciljem smanjenja neželjenih posljedica po središnji živčani sustav (56). Osim brojnih drugih čimbenika i primjena inhalacijskog anestetika za vrijeme cerebralne ishemije može djelovati neuroprotektivno (52).

U našem smo istraživanju, među ostalim, usporedili učinak dviju različitih tehnika anestezije (VIMA i TIVA) na promjene regionalne cerebralne saturacije tijekom laparoskopskih operacija odstranjenja žučnog mjehura. Analizirajući rezultate (Tablica 5.6.4., Slika 5.6.1. i Slika 5.6.2.), utvrdili smo kako tijekom uvoda u anesteziju u objema skupinama ispitnika dolazi do značajnijega povećanja vrijednosti rSO_2. Usporedimo li pripadnost skupini, utvrdili smo kako ispitanici u VIMA skupini imaju statistički značajniji porast regionalne cerebralne saturacije u odnosu na ispitanike u TIVA skupini. S obzirom na to da se uvod u anesteziju između skupina ispitanika razlikovao samo u odabranome anestetiku (sevofluran-propofol) i načinu uvoda u anesteziju (inhalacijski-intravenski), tu razliku u porastu regionalne cerebralne saturacije možemo najvjerojatnije pripisati učinku sevoflurana na moždani krvotok. Sevofluran pripada skupini općih inhalacijskih anestetika, a kemijski je potpuno fluorinirani metil-izopropilni eter slatkastog mirisa. Ima niži koeficijent topljivosti od izoflurana pa omogućuje mnogo brži uvod i buđenje iz anestezije, a prema jakosti je mnogo slabiji od izoflurana (MAC 2.05). Sevofluran ne iritira dišne puteve: snažan je bronhodilatator, što ga čini pogodnim za inhalacijski uvod na masku. Značajnije (10-20 puta) podložniji biotransformaciji od izoflurana, metabolizam završava stvaranjem anorganskoga fluorida čija koncentracija u bubregu ipak nije povećana. U prisutnosti apsorbera za ugljikov dioksid sevofluran se razgrađuje i stvara vinil-halid nazvan "spojem A" koji je ovisno o dozi nefrotoksičan u štakora. Iako se dugo smatralo kako je "spoj A" nefrotoksičan kod dugotrajnih anestezija s niskim protocima svježih plinova, danas se sigurno zna da povezanosti s bubrežnim oštećenjem nema. Slabiji je koronarni dilatator, a dovodi do blagoga smanjena kontraktilnosti srčanoga mišića. Kao i za druge inhalacijske anestetike dokazano je kardioprotektivno djelovanje sevoflurana tijekom akutne ishemije, odnosno srčani mišić izložen sevofluranu može dulje tolerirati ishemiju, a oštećenje mišića jest manje. Sevofluran dobro održava protok krvi i dostavu kisika u jetru, a oštećenje jetre jest rijetko. Zbog izazivanja dobre mišićne relaksacije u dubokoj

anesteziji sevofluranom moguće je izvesti endotrahealnu intubaciju bez uporabe neuromišićnih relaksansa (7, 8). Sevofluran odlikuje dvostruki učinak na cerebralnu cirkulciju. Poput ostalih inhalacijskih anestetika sevofluran u niskim koncentracijama dovodi do vazokonstrikcije krvnih žila mozga uslijed suprimiranja $CMRO_2$. S porastom koncentracije anestetika iznad 1 MAC-a, nastaje vazodilatacija, povećava se protok krvi kroz mozak i volumen krvi u mozgu s posljedičnim povećanjem intrakranijskoga tlaka (98, 99). Kod osoba s normalnim intrakranijskim tlakom to povećanje protoka krvi kroz mozak može najvjerojatnije poboljšati perfuziju i oksigenaciju moždanoga tkiva.

Propofol je intravenski anestetik kojeg zbog brze redistribucije karakterizira kratko djelovanje i minimalni ostatni učinak na središnji živčani sustav. Metabolizira se u jetri i bubrezima, a bolesti tih organa ne dovode do znatnijega produljenja djelovanja lijeka. Nakon dugotrajne primjene propofola buđenje je brzo i predvidljivo. U subhipnotskim dozama posjeduje također antiemetska i amnestička svojstva. Propofol dolazi već gotovo priređen kao emulzija od 1% ili 2% u vodenoj otopini sojina ulja i lecitina. Zbog emulzije u kojoj je pripremljen često izaziva bol pri injiciranju, a podržava i rast bakterija. Prave alergije na propofol relativno su rijetke. Iako emulzija sadrži sojino ulje i lecitin iz jajeta, u njoj nema sojinih proteina i albumina iz jajeta te se stoga propofol sigurno može primijeniti u osoba osjetljivih na soju i proteine jajeta. Propofol uzrokuje jaču vazodilataciju nego tiopental te također smanjuje srčani izbačaj. U uobičajenim dozama za uvod u anesteziju dovodi do depresije respiracije i apneje. Zbog bronhodolatacijskoga djelovanja propofol je prihvatljiv izbor kod bolesnika s astmom (7, 8). Za razliku od sevoflurana, propofol u mozgu izaziva vazokonstrikciju te tako smanjuje protok krvi kroz mozak, smanjuje volumen krvi u mozgu, intrakranijski tlak i $CMRO_2$ (99-102). Uzimajući u obzir sve navedene razlike između tih dvaju općih anestetika, čini se logičnim objašnjenje kako su povećanje protoka krvi u mozgu posljedično cerebralnoj vazodilataciji uz smanjenje metaboličke potrošnje kisika u mozgu ($CMRO_2$) vjerojatno najbitniji čimbenici u održavanju viših vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u skupini anesteziranoj sevofluranom.

Kao što smo ranije spomenuli, u vremenu TCO_2 i osobito u vremenu $TatCO_2$ dolazi do pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u objema skupinama

ispitanika. No, gledajući razlike u prosječnim vrijednostima rSO_2 tijekom navedenih razdoblja, možemo vidjeti kako su one ipak statistički značajnije više u skupini VIMA. Uspoređujući kritične padove (≥20%) vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u objema skupinama dokazali smo da postoji statistički značajna razlika između skupina TIVA i VIMA u mjerenome vremenu $TatCO_2$ L (p=0,021) i $TatCO_2$ D (p=0,008), odnosno da je znatno više ispitanika u skupini TIVA imalo pad rSO_2 u vrijednosti većoj od 20%. Nakon prestanka utjecaja pneumoperitoneuma i vraćanja bolesnika u neutralan položaj, vrijednosti rSO_2 pokazale su težnju vraćanja prema početnim vrijednostima. Zanimljivo, iako su se navedene razlike u vrijednostima regionalne cerebralne saturacije između skupina postupno smanjivale, statistički značajna razlika još je uvijek bila prisutna između TIVA i VIMA skupine ispitanika u vremenima Rec30 i Rec60. Kada smo usporedili prosječne vrijedosti rSO_2 u vremenima Rec30 i Rec60 u odnosu na bazalnu vrijednost u objema skupinama, utvrdili smo kako razlike postoje jedino u skupini VIMA. Statistički značajna razlika kod ispitanika u toj skupini utvrđena je u vremenu Rec30 (p=0,012), odnosno prosječna vrijednost rSO_2 pola sata nakon buđenja iz anestezije bila je značajnije viša u odnosu na bazalnu vrijednost, što ide u prilog našoj tvrdnji o boljim učincima tehnike VIMA na cerebralnu oksigenaciju.

S obzirom na općepoznate negativne posljedice ishemije, postoji veliki interes za proučavanje utjecaja općih anestetika na cerebralnu perfuziju i moguće sprječavanje tih loših posljedica. Dosadašnje spoznaje temelje se uglavnom na pokusnim životinjama, a kliničkih studija relativno je malo. Schoen je sa suradnicima proučavao učinak sevoflurana i propofola na kognitivne funkcije ispitanika i došao do zaključka kako inhalacijska anestezija sevofluranom može poboljšati poslijeoperacijske kognitivne funkcije kod bolesnika podvrgnutih operacijama aortokoronarnoga premoštenja (53). Zakharov je u vrlo recentnoj studiji proučavao utjecaj sevoflurana i propofola na cerebralnu oksigenaciju i neurokognitivne funkcije kod bolesnika podvrgnutih aortokoronarnom premošetnju bez uporabe izvantjelesnoga krvotoka i zaključio kako sevofluran poboljšava cerebralnu oksigenaciju i kognitivne funkcije u promatranih ispitanika (103). Klinička studija koju su proveli Jeong i suradnici rađena na skupini bolesnika podvrgnutih artroskopskim zahvatima ramena u sjedećem položaju pokazala je da anesteziranje bolesnika

sevofluranom bolje održava cerebralnu oksigenaciju u odnosu na propofol (54). Liao i suradnici proučavali su utjecaj sevoflurana na saturaciju krvi kisikom u bulbusu vene jugularis ($SjvO_2$) kod elektivnih kraniotomija te pokazali kako uvod i održavanje anestezije sevofluranom (tehnika VIMA) povećava $SjvO_2$ (55). Proučavajući utjecaj sevoflurana i propofola na saturaciju krvi kisikom u bulbusu vene jugularis, Iwata i suradnici kod 52 bolesnika podvrgnutih torakalnom kirurškom zahvatu uz ventilaciju jednoga plućnog krila utvrdili su češću učestalost cerebralne desaturacije u odnosu na bolesnike anestezirane propofolom (104). Proučavajući učinke propofola i sevoflurana na cerebralnu saturaciju kisikom kod starijih bolesnika tijekom torakalnih zahvata uz ventilaciju jednoga plućnog krila Wang i suradnici pokazali su kako su se desaturacije krvi kisikom u mozgu češće događale u skupini anesteziranoj propofolom u odnosu na bolesnike anestezirane sevofluranom (105). Iako je u sličnome istraživanju Yamada pokazao kako tijekom resekcije pluća uz ventilaciju jednoga plućnog krila značajnije padaju vrijednosti regionalne cerebralne saturacije, nije uspio dokazati superiornost propofola ili sevoflurana u očuvanju vrijednosti rSO_2 (106). El-Morsy je u studiji koja je obuhvatila 60-ero djece podvrgnutih otvorenim operacijama srca usporedio propofol i sevofluran ravnotežu kisika u mozgu uz upotrebu transkranijske Doppler ehosonografije i mjerenjem saturacije krvi kisikom u bulbusu jugularne vene te zaključio kako anestezija sevofluranom osigurava veću sigurnost u slučaju poremećene oksigenacije mozga (107). U recentnome istraživanju koje je obuhvatilo 54 bolesnika starosti 18-65 godina podvrgutih manjim kirurškim zahvatima (tumorektomija kod zloćudne bolesti dojke i operacije preponske kile), Valencia i suradnici utvrdili su kako sevofluran bolje održava cerebralnu kortikalnu oksigenaciju mjerenu NIRS sustavom u odnosu na propofol. Autori su zaključili kako anestezija uz uporabu sevoflurana predstavlja dobar izbor u bolesnika s poremećenom cerebralnom oksigencijom, dakako ako nema povišenoga intrakranijskog tlaka (108). Nadalje, na skupini od 32 žene podvrgnute laparoskopskim ginekološkim operacijama Kim je sa suradnicima dokazao značajno niže vrijednosti regionalne cerebralne saturacije za vrijeme pneumoperitoneuma u Trendelenburgovu položaju u skupini bolesnica anesteziranih propofolom u odnosu na sevofluran, što je također u skladu s našim rezultatima (109). Najvažnije kliničke studije o usporedbi sevoflurana i propofola na cerebralnu oksigenaciju i/ili neurološki ishod tijekom različitih kirurških zahvata zbirno su prikazane u Tablici 6.3.

Sažimajući sve prethodno navedeno o utjecaju sevoflurana i propofola na cerebralnu oksigenaciju tijekom laparoskopskih operacija odstranjenja žučnoga mjehura, možemo zaključiti kako inhalacijska anestezija sevofluranom bolje štiti mozak od pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u slučajevima kritičnih događaja, dakako uz uvjet normalnoga intrakranijskog tlaka. Zbog pozitivnog učinka na cerebralnu saturaciju kisikom sevofluran može predstavljati sredstvo izbora za izvođenje anestezije u slučajevima gdje se očekuju negativni učinci na cerebralnu oksigenaciju, bilo zbog kirurškoga postupka ili zbog anestezije u rizičnih bolesnika.

Tablica 6.3. Kliničke studije koje uspoređuju promjene cerebralne oksigenacije i/ili neurološki ishod tijekom operacijskoga zahvata u odnosu na primijenjeni anestetik ili tehniku anestezije

Studija [autor, (br. reference), godina, tip studije]	**Vrsta kirurškoga zahvata i položaj bolesnika**	**Tehnika anestezije i broj ispitanika**	**[||]ASA status ispitanika**	**Starost (godine)**	**Glavni ishod**
Kim i sur., 2011. (109); prospektivna randomizirana	Ginekološka laparoskopija u Trendelenburgovu litotomijskom položaju	Propofol skupina (N=16) indukcija: propofol; Vođenje: sevofluran/ remifentanil [*]TCI naprama [†]TIVA skupina (N=16) Indukcija: propofol; vođenje: propofol/remifentanil [*]TCI	I-II	18-60	Značajno niže rSO_2 vrijednosti u skupini s propofolom
Liao i sur. (55); 2010., prospektivna randomizirana	Elektivne kraniotomije u ležećem položaju	[†]TIVA skupina (N=13) uvod i održavanje: propofol/ remifentanil naprama [‡]VIMA skupina (N=13) uvod i održavanje sevofluran/ remifentanil	I-II	18-65	[‡]VIMA sa sevofluranom povećava saturaciju hemoglobina kisikom u bulbusu jugularne vene
Jeong i sur. (54); 2012., prospektivna randomizirana	Artroskopska kirurgija ramena u sjedećem položaju	Sevofluran/[§]NO skupina (N=19) uvod: propofol/ remifentanil; vođenje: sevofluran/ remifentanil [*]TCI vrs Propfol/ remifentanil skupina (N=17) uvod i održavanje: propofol/ remifentanil [*]TCI	I-III	Prosječna dob u sevofluranskoj skupini 65±9, 60±7 u propofolskoj skupini	Inhlacijska anestezija sa sevofluranom povećava cerebralnu saturaciju hemoglobina kisikom

[||]ASA – engl. American Society of Aneshesiologists, Američko društvo anesteziologa; [*]TCI – engl. target control infusion, ciljno vođena infuzija; [†]TIVA – potpuna intravenska anestezija, [‡]VIMA – engl. Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia, uvod i održavanje anestezije inhalacijskim anestetikom; [§]NO – dušični oksidul.

Tablica 6.3. Kliničke studije koje uspoređuju promjene cerebralne oksigenacije i/ili neurološki ishod tijekom operacijskoga zahvata u odnosu na primijenjeni anestetik ili tehniku anestezije – nastavak

Studija [autor, (br. reference), godina, tip studije]	**Vrsta kirurškoga zahvata i položaj bolesnika**	**Tehnika anestezije i broj ispitanika**	**‖ASA status ispitanika**	**Starost (godine)**	**Glavni ishod**
Schoen i sur. (53); 2012., prospektivna randomizirana	Elektivna kardijalna kirurgija s upotrebom ¶EKC u ležećem položaju	Sevofluranska skupina (N=43) uvod: etomidat/ sufentanil; održavanje: sevofluran/ remifentanil naprama propofolska skupina (N=82): uvod i održavanje: remifentanil/ propofol	Nema podataka	43-82	Bolji kognitivni ishod nakon inhalacijske anestezije sevofluranom
Guo i sur. (110); 2016., prospektivna randomizirana	Programska abdominalna kirurgija, bolesnici s prijeoperacijskim poremećajem cerebralne oksigencije (**$SjvO_2$ <50% prije anestezije) u ležećem položaju	†TIVA skupina (N=32) uvod: propofol *TCI/ fentanil; održvanje: propofol/ remifentanil naprama ‡VIMA skupina (N=31) uvod: sevufluran/ fentanil; održavanje: sevofluran/ remifentanil	I-III	Prosječna dob u ‡VIMA skupini 63.5±7.6 te 64.2±8.3 †TIVA skupini	Isti neurokognitivni ishod, ali poboljšana cerebralna oksigenacija u bolesnika s otprije poremećenom oksigenacijom u ‡VIMA skupini
Kondo Yer i sur. (111); 2016., prospektivna randomizirana	Različite vrste operacija, promjene cerebralne oksigenacije mjerene samo tijekom uvoda u anesteziju	Sevofluranska skupina (N=9) uvod: sevofluran/ fentanil naprama propofol skupina (N=9): uvod propofol/ fentanil	I	Prosječna dob u sevofluranskoj skupini 40±16.2 i 44.6±10.4 u propofolskoj skupini	Sevofluran povećava cerebralni protok krvi i cerebralnu oksigenaciju tijekom uvoda u anesteziju

¶EKC – ekstrakorporalna cirkulacija; **$SjvO_2$ – saturacija krvi kisikom u bulbusu jugularne vene, †TIVA – potpuna intravenska anestezija, *TCI – engl. target control infusion, ciljno vođena infuzija; ‡VIMA – engl. Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia, uvod i održavanje anestezije inhalacijskim anestetikom.

Tablica 6.3. Kliničke studije koje uspoređuju promjene cerebralne oksigenacije i/ili neurološki ishod tijekom operacijskoga zahvata u odnosu na primijenjeni anestetik ili tehniku anestezije – nastavak

Studija [autor, (br. reference), godina, tip studije]	**Vrsta kirurškoga zahvata i položaj bolesnika**	**Tehnika anestezije i broj ispitanika**	**ASA status ispitanika**	**Starost (godine)**	**Glavni ishod**
Valencia, L. i sur. (108); 2014, prospektivna randomizirana	Operacije preponske kile i ekscizije tumora dojke u ležećem položaju	Propofolska skupina (N=24) uvod: propofol/ fentanil; održavanje: propofol/ remifentanil naprama sevofluranska skupina (N=24) uvod: sevofluran/ fentanil; održavanje: sevofluran/ remifentanil	I-III	18-65	Oksigenacije kore mozga mjerena ††NIRS-om bolje je očuvana sa sevofluranom nego propofolom
Sen, P. i sur. (112); 2013., prospektivna randomizirna	Laparoskopske kolecistektomije s pneumoperitoneu-mom. Nema podataka o položaju ispitanika	†TIVA skupina (N=30) uvod i održavanje: propofol/ remifentanil naprama ‡VIMA skupina (N=30) uvod i održavanje: sevofluran/ remofentanil	I-II	18-65	Učinak ekvipotentnih ‡‡BIS doza propofola i sevoflurana povezane su sa sličnim vrijednostima $^{§§}rSO_2$ za vrijeme normokapnije i blage hiperkapnije
Iwata, M. i sur. (104); 2008., prospektivna randomizirana	Programske operacije u torkalnoj kirurgiji u bočnom položaju s ventilacijom jednoga plućnog krila	Propofolska skupina (N=26) uvod: propofol *TCI/ fentnil; održavanje: propofol *TCI naprama sevofluranska skupina (N=26) uvod: propofol/ fentanil; održavanje: sevofluran	Nema podata-ka	Prosječna dob u propofolskoj skupini 61±9, te u sevofluranskoj skupini 63±8	Cerebralna desaturacija kisikom češće utvrđena u propofolskoj skupini

††NIRS – engl. near infrared spectroscopy, spektroskopija bliska crvenom svjetlu; ‡‡BIS – bispetralni index, †TIVA – potpuna intravenska anestezija, ‡VIMA – engl. Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia, uvod i održavanje anestezije inhalacijskim anestetikom; *TCI – engl. target control infusion, ciljno vođena infuzija; $^{§§}rSO_2$ – regionalna cerebralna saturacija.

Tijekom anestezije i operacijskoga zahvata kod naših ispitanika utvrdili smo značajne promjene srednjega arterijskog tlaka (MAP) i frekvencije pulsa u odnosu na bazalne vrijednosti. Kardiovaskularne promjene za vrijeme laproskopske kolecistektomije razvijaju se ponajprije zbog povišenoga intraabdominalnog tlaka uslijed pnumoperitoneuma, zatim zbog apsorpcije CO_2 u krvotok preko peritoneuma te obrnutoga Trendelenburgova položaja (77, 113, 114). Brojne dosadašnje studije također su pokazale kako laparoskopski postupak s pneumoperitoneumom i promjenom položaja tijela negativno utječe na kardiocirkulacijsku stabilnost osobito u adipoznih ili kardiovaskularnih bolesnika (115-119). Proučavajući utjecaj laparoskopske kolecistektomije na hemodinamsku stabilnost kod zdravih ispitanika ASA I klasifikacije, Joris je sa suradnicima također dokazao kako kirurški zahvat laproskopske kolecistektomije s pneumoperitoneumom i obrnutim Trendlenburgovim položajem uzrokuje značajne hemodinamske promjene (120).

Prosječna izmjerena bazalna vrijednost srednjega arterijskog tlaka tijekom ovoga istraživanja u skupini TIVA iznosila je 107,31±13,56 mmHg, a u skupini VIMA 104,74±17,38 mmHg. Nakon uvoda u opću anesteziju, vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka pokazale su težnju snižavanja vrijednost u objema skupinama. Dobro je poznat učinak kako bolusna primjena propofola značajno snižava MAP za 15-30 % (121). Unatoč navedenoj činjenici, našim istraživanjem nismo utvrdili statistički značajne razlike između dvaju anestetika pri uvodu u opću anesteziju. Slično našem istraživanju, u studiji provedenoj na 40 bolesnika podvrgnutih operaciji kralježnice Watson i Shah utvdili su kako obje tehnike anestezije (TIVA s propofolom i VIMA sa sevofluranom) osiguravaju dobru hemodnamsku stabilnost tijekom operacije (122). Pad srednjega arterijskog tlaka možemo uglavnom objasniti kao posljedicu vazodilatacije, kardiodepresornog djelovanja općih anestetika, ali i djelovanja primijenjenog opioidnog analgetika. Za razliku od ovoga istraživanja, neke ranije studije pokazale su značajniji pad srednjega arterijskog tlaka tijekom uvoda u anesteziju kod bolesnika anesteziranih propofolom u odnosu na bolesnike anestezirane inhalacijskim anestetikom sevofluranom (123).

U vremenskoj točki $TatCO_2$ snažno se povećava srednji arterijski tlak zbog aktivacije simpatičkoga odgovora uslijed pneumoperitoneuma i kirurške stimulacije. Više srednje vrijednosti krvnoga tlaka zabilježene su u skupini TIVA (109,97±23,08

mmHg) u odnosu na skupinu VIMA (100,35±20,97), što je bilo i statistički značajno (p=0,017). Slično našim rezultatima, Shimonov je pokazao također da tijekom laparoskopskih operacija odstranjenja tumora jetre s pneumoperitoneumom i obrnutim Trendelenburgovim položajem sevofluran osigurava statistički značajno niže vrijednosti MAP-a u odnosu na propofol (124). Gaszynski je proučavao utjecaj sevoflurana i propofola na hemodinamsku stabilnost bolesnika tijekom laproskopskih zahvata u abdominalnoj kirurgiji i zaključio kako pneumoperitoneum ima negativan učinak na hemodinamsku stabilnost bolesnika te kako inhalacijska anestezija sevofluranom osigurava bolju kardiocirkulacijsku stabilnost u odnosu na intravensku anesteziju propofolom (125). Kim i suradnici usporedili su utjecaj sevoflurana i propofola na prosječne vrijednosti srednjega arterijskog tlaka tijekom različitih faza anestezije i operacije kod 32 žena pri ginekološkim laparokopskim zahvatima i pokazali kako nakon upuhivanja CO_2 vrijednosti MAP-a rastu u odnosu na bazalne vrijednosti. Iako su više vrijednosti zabilježene u skupini anesteziranoj sevofluranom, nisu utvrđene statistički značajne razlike između skupina (109).

Nakon završetka operacije i buđenja iz anestezije postupno se snižava arterijski krvni tlak kao posljedica prestanka kirurške stimulacije i ostatnoga djelovanja opioidnoga analgetika. Vrijednosti srednjega arterijskog tlaka značajnije su niže 30 i 60 minuta nakon oporavka iz anestezije u odnosu na bazalnu vrijednost, no bez razlika između skupina TIVA i VIMA. Slično našim istraživanjima, El-Dawlatly je utvrdio da se tijekom laparasokopske kolecistektomije uslijed pneumoperitoneuma povećava srednji arterijski tlak koji se nakon završetka zahvata vraća prema bazalnim vrijednostima (126).

Ako pogledamo potrošnju antihipertenzivnih i vazodilatacijskih lijekova u objema skupinama, možemo vidjeti kako je potrošnja obje vrste lijekova veća u skupini TIVA. Ipak, statistička razlika očita je samo za potrošnju antihipertenzivnih lijekova (χ^2=9,358, p=0,002). Veće vrijednosti srednjega arterijskog tlaka u $TatCO_2$ vremenu, češće hipertenzivne reakcije i veću potrošnju antihipertenzivnih lijekova u skupini TIVA možemo pojasniti najvjerojatnije lošijom supresijom simpatičkoga odgovora i bolnoga podražaja u skupini anesteziranoj propofolom. U sličnom istraživanju Deng je pokazao da tijekom indukcije i nakon kirurškoga reza nije bilo razlike između bolesnika anesteziranih sevofluranom i onih anesteziranih propofolom

u potrošnji ephedrina i atropina. No, ipak statistički značajna razlika postojala je u većoj potrošnji antihipertenzivnih lijekova u sevofluranskoj skupni u trenutku preparacije žučnog mjehura, što je u suprotnosti s našim rezultatom (127). Slično našim rezultatima, Gravel i suradnici pokazali su također statistički značajnije manju potrošnju antihipertenzivnih lijekova u skupini VIMA sa sevofluranom u odnosu na potpunu intravensku anesteziju propofolom pri operacijskim zahvatima aortokoronarnoga premoštenja, što ide u prilog našim rezultatima (128).

Tijekom laparoskopskoga odstranjenja žučnjaka mijenja se i frekvencija pulsa. Prosječna bazalna vrijednost pulsa u skupini TIVA iznosila je 79±15 u minuti, a u skupini VIMA 82±13 u minuti, bez statističke razlike između promatranih skupina (p=0,287). Tijekom uvoda u anesteziju u skupini TIVA puls je porastao na 82±19 u minuti, dok se u skupini s inhalacijskim uvodom u anesteziju prosječna frekvencija pulsa smanjila na 78±22 u minuti. Iako su promjene divergentne, nije bilo statistički značajne razlike između promatranih skupina (p=0,271). Tijekom cijeloga promatranog razdoblja anestezije, operacije i u poslijeoperacijskome razdoblju frekvencija pulsa u skupini TIVA postupno je opadala i najniža je bila nakon buđenja iz anestezije (70±12 u minuti). Za razliku od skupine TIVA, u skupini VIMA zabilježili smo porast frekvencije pulsa u TatCO_2 vremenu operacije, no bez statističke razlike u odnosu na bazalnu vrijednost (p=0,066) i vrijednost pulsa u TCO_2 vremenu (p=0,337). Nakon završetka operacije te nakon buđenja iz anestezije vrijednosti pulsa postupno se snižavaju te su najniže sat vremena nakon operacije (73±14 u minuti). Iako su vrijednosti frekvencije pulsa bile nešto više u skupini VIMA u svim trima promatranim vremenima u ranome poslijeoperacijskom razdoblju, statistički značajnu razliku između promatranih skupina utvrdili smo jedino u vremenu Rec30 (p=0,019), odnosno u tome mjerenom vremenu frekvencija pulsa u skupini TIVA iznosila je 70±12 u minuti, dok je u VIMA bila niža i iznosila je 75±11 u minuti. Sat vremena nakon anestezije nije bilo razlike u frekvenciji pulsa između skupina (p=0,184).

Kim i suradnici usporedili su utjecaj sevoflurana i propofola na prosječne vrijednosti frekvencije pulsa tijekom različitih vremenskih točaka anestezije i operacije kod 32 žena pri ginekološkim laparokopskim zahvatima i spoznali da tijekom anestezije vrijednosti pulsa postupno padaju. Iako su vrijednosti pulsa za

vrijeme i nakon operacije bile više u skupini anesteziranoj sevofluranom, nije bilo statistički značajne razlike među skupinama. Također, slično našim rezultatima, ispitanice su u objema skupinama imale najniže vrijednosti pulsa u ranome poslijeoperacijskom razdoblju (109). Nadalje, Shimonov je pokazao kako se tijekom laparoskopskih operacija odstranjenja tumora jetre s pneumoperitoneumom i obrnutim Trendelenburgovim položajem u skupini anesteziranoj sevofluranom blago snizila frekvencija pulsa, dok je u skupini anesteziranoj propofolom frekvencija pulsa blago porasla u trenutku najvećega intraabdominalnog tlaka. Iako su utvrdili razlike između skupina, one nisu bile statistički značajne. Na kraju operacijskoga zahvata vrijednosti frekvencije pulsa bile su više u skupini anesteziranoj sevofluranom, što je jednako kao i u našem istraživanju (124). Atim i suradnici istražili su utjecaj tehnike VIMA sa sevofluranom i tehnike TIVA s propofolom u ispitanika ASA I i II skupine podvrgnutih manjem kirurškom zahvatu na neuroendokrini odgovor i hemodinamsku stabilnost te utvrdili kako obje tehnike dobro suprimiraju stresni hormonalni odgovor, no da tehnika VIMA osigurava i bolju hemodinamsku stabilnost. Također, za vrijeme kirurškoga zahvata utvrdili su statistički značajno više vrijednosti frekvencije pulsa u skupini VIMA, slično našim rezultatima (129). U studiji provedenoj na 40 bolesnika podvrgnutih operaciji kralježnice Watson i Shah utvrdili su kako su vrijednosti pulsa bile nešto niže u skupini sa sevofluranom, no ipak nisu pronašli statistički značajnu razliku u odnosu na skupinu anesteziranu propofolom (122). Ren i suradnici usporedili su osobitosti VIMA tehnike anestezije sa sevofluranom i TIVA tehnike s propofolom tijekom rigidne bronhoskopije za odstranjenje stranoga tijela kod djece i utvrdili kako su vrijednosti srednjega arterijskog tlaka i frekvencije pulsa bile statistički značajnije više u skupini VIMA (130).

Uspoređujući naše rezultate o hemodinamskim učincima laparoskoposkih operacija s drugim sličnim studijama, možemo zaključiti kako obje anestezijske tehnike (TIVA s propofolom i VIMA sa sevofluranom) osiguravaju dobru hemodinamsku stabilnost. Ipak, u trenutku maksimalno povećanoga inraabdominalnog tlaka uslijed pneumoperitoneuma učestalost hipertenzivnih reakcija značajno je manja u skupini anesteziranoj sevofluranom, što bi ipak mogla biti prednost kod bolesnika kod kojih bi hipertenzivne reakcije mogle dovesti do neželjenih posljedica.

Kako smo ranije opisali, laparoskopski kirurški zahvati uobičajeno se rade s pneumoperitoneumom uz uporabu ugljikovoga dioksida. Najviše dopuštene vrijednosti povišenoga intraabdominalnog tlaka uslijed upuhivanja CO_2 kreću se unutar raspona 10-15 mmHg. U našem istraživanju utvrdili smo kako su se vrijednosti intraabdominalnoga tlaka u objema skupinama kretale unutar raspona 9-15 mmHg. Utvrdili smo također da su u vremenu TatCO_2 obje skupine imale više vrijednosti intraabdominalnoga tlaka u odnosu na TCO_2 vremensku točku. Ni kod jednoga ispitanika tlak unutar trbušne šupljine nije prešao granicu od 15 mmHg ni u jednome trenutku. Također, unutar toga raspona nije bilo teških negativnih posljedica na kardiovaskularnu stabilnost i ventilaciju bolesnika, što je i razumljivo jer se radilo o manje rizičnim ispitanicima ASA I i II skupine. Povišeni inraabdominalni tlak uslijed umjetno izazvanoga pneumoperitoneuma jest predmet brojnih istraživanja u području anestezije i laparoskopske kirurgije. Ishizaki i suradnici usporedili su hemodinamske učinke povišenih intraabdominalnih tlakova izazvanih upuhivanjem CO_2 u anesteziranih pasa i zaključili kako su uz vrijednosti 8-12 mmHg srčani izbačaj, portalni protok krvi i protok kroz mezenterijalne arterije ostali unutar normalnih vrijednosti (131). Berg je proučavao učinak povišenoga intraabdominalnog tlaka na kardiorespiratornu i endokrinu funkciju kod zdravih ispitanika podvrgnutih laparoskopskoj kolecistektomiji te utvrdio kako uz vrijednost IAP od 12 mmHg i u potrebnome operacijskom položaju značajnije raste srednji arterijski tlak za 28%, frekvencija pulsa za 18% te se značajnije povećava plazmatska koncentracija vazopresina. Iako je utvrdio značajne hemodinamske promjene u ispitivanoj populaciji, nije zbilježio ni jednu težu kardiovaskularnu komplikaciju uzrokovanu povišenim intraabdominalnim tlakom (132). Ipak, prema dostupnim literaturnim podatcima opisani su brojni slučajevi teškoga kardiovaskularnog kolapsa i asistolije uslijed vagalne simulacije kao posljedice pneumoperitoneuma. Biswas i Pembroke 1994. godine opisali su prvi slučaj srčanoga zastoja uslijed ekscesivne stimuacije vagusa tijekom laparoskopske kolecistektomije (133). U Indiji su opisana četiri uspješno izliječena slučaja kardiovaskularnog zastoja tijekom laparoskopske kolecistektomije, nastalih kao posljedica jake vagalne stimulacije uslijed pneumoperitoneuma (134). Sabogal je 2013. godine opisao razvoj potpunoga atrioventrikularnog bloka i srčanog zastoja kod 74-godišnje žene ASA II perioperacijskoga rizika tijekom laparoskopske kolcistektomije (135).

Gledajući naše rezultate i rezultate brojnih studija, možemo jedino utvrditi kako je tijekom laparoskopskih zahvata neophodno pridržavati se preporučenih i maksimalno dopuštenih vrijednosti intraabdominalnoga tlaka uz povećan oprez za vrijeme najvišega intraabdominalnog tlaka u obrnutome Trendelenburgovu položaju. U visokorizičnih bolesnika preporučljivo je koristiti se nekom od invazivnih tehnika nadzora kardiovaskularne funkcije, koristiti se najmanjim mogućim tlakovima za vrijeme pneumoperitoneuma uz što blaži obrnuti Trendelenburgov položaj za vrijeme zahvata s ciljem sprječavanja težih posljedica na cirkulacijsku funkciju bolesnika.

Nadalje, povišen intraabdominalni tlak uzrokom je brojnih ventilacijskih promjena. Bolesnici uglavnom dobro podnose intraabdominalne tlakove od 10 do 15 mmHg, no iznad tih vrijednosti raste tlak u dišnim putevima i značajnije raste intratorakalni tlak. Također, znatno se smanjuje funkcionalni rezidualni kapacitet, mijenja se ventilacijsko pefuzijski omjer (V/Q) i posljedično tomu može doći do hipoksemije (114,136). Na tragu dosadašnjih literaturnih podataka i mi smo u našem istraživanju došli do zaključka kako u trenutku s maksimalnim intraabdominalnim tlakom i obrnutim Trendelenburgovim položajem dolazi do značajnog porasta tlaka u dišnim putevima u odnosu na početne vrijednost (p=0,000). Bazalne vrijednosti IAP u skupini TIVA iznosile su 15±4 (9-27) cmH_2O, a u skupini VIMA 14±3 (8-24) cmH_2O, dok su u vremenu $TatCO_2$ vrijednosti bile značajno više, odnosno u skupini TIVA 21±4 (13-30) cmH_2O, a u VIMA ispitanika 20±4 (11-27) cmH_2O. Nadalje, utvrdili smo kako su tlakovi bili mnogo veći u adipoznih bolesnika i onih s povećanim indeksom tjelesne mase. Slično našem istraživanju, Cadi je također pokazao kako su tijekom laparoskopskih operacija kod adipoznih bolesnika (BMI≥35 kg/m^2) pri abdominalnim laparoskopskim operacijama tlakovi unutar dišnih puteva visoki i kreću se između 20 i 33 cmH_2O (137). Zanimljivo, našim istraživanjem nismo uspjeli dokazati povećane tlakove u dišnim putevim kod pušača, što nam uvelike podupire činjenicu kako je povišeni intraabdominalni tlak najznačajniji čimbenik negativnih ventilacijskih promjena tijekom laparoskopskih operacija. S obzirom na tek nekoliko bolesnika s astmom, odnosno kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, nismo uspjeli utvrditi kako pneumoperitoneum utječe na ventilaciju i respiraciju u tih bolesnika. Kako uslijed povećane resorpcije CO_2 preko peritonealne membrane ne bi porasla vrijednost CO_2 u cirkulaciji bolesnika, odnosno kako bismo održali vrijednost CO_2 na

kraju ekspirija unutar prihvatljivih granica (32-35 mmHg), morali smo povećati minutnu ventilaciju, osobito u TatCO_2 (7,06±1,58 L) vremenu u odnosu na početak operacije (6,62±1,65 L), što je bilo i statistički značajno (p=0,001). Ako pogledamo promjene saturacije periferne arterijske krvi kisikom (SpO_2), možemo uočiti kako tijekom laparoskopskoga kirurškog zahvata dolazi i do očitih promjena navedenog parametra. Utvrdili smo kako su se bazalne vrijednosti SpO_2 kretale u rasponu 91-100% u skupini VIMA te 92-100% u TIVA skupini ispitanika, bez razlika između skupina. Najniže pojedinačne vrijednosti tijekom anestezije zabilježene su u fazi uvoda u anesteziju, no ako pogledamo prosječne vrijednosti za pojedinu skupinu (Tablica 5.5.1), možemo zaključiti kako nije bilo značajnih promjena u odnosu na početnu vrijednost. Tijekom uvoda u anesteziju (Tind) u rizičnih bolesnika (izrazito adipozni ispitanici) očekivano smo češće zabilježili pojavu klinički značajnoga pada saturacije hemoglobina kisikom. Nadalje, tijekom svih promatranih vremena vrijednosti SpO_2 održavale su se unutar raspona normalnih vrijednosti, što je i razumljivo jer su bolesnici po protokolu istraživanja ventilirani većim FiO_2 u odnosu na prirodne uvjete. Nakon buđenja iz anestezije u promatranome vremenu Rec30 značajnije je pala vrijednost SpO_2 u objema skupinama u odnosu na bazalne vrijednosti, a navedeni je pad statistički značajno bio veći u skupini TIVA (p=0,021). Ako pogledamo potrebu za dodatnom oksigenacijom preko maske u prvome satu tijekom oporavka iz anestezije, možemo vidjeti kako je ukupno 23/124 ispitanika, odnosno 15 ispitanika u skupini TIVA i 8 ispitanika u skupini VIMA zahtijevalo dodatak kisika preko maske zbog niskih vrijednosti SpO_2. No iako je iz navedenoga rezultata vidljivo kako je mnogo veći broj ispitanika u skupini TIVA zahtijevao suplementaciju kisikom, ipak nismo utvrdili statistički značajnu razliku u odnosu na pripadnost skupini (p=0106). Razmatrajući skupine pušača i nepušača, također suprotno našim očekivanjima, nismo utvrdili razliku u potrebi za dodatnom oksigenacijom nakon anestezije između tih dviju skupina (p=0.931). Sat vremena nakon anestezije vrijednosti SpO_2 vraćaju se prema početnim vrijednostima, bez potrebe za dodatnom oksigenacijom. Ipak, vrijednosti SpO_2 u vremenu Rec60 nešto su niže u odnosu na početne vrijednosti u objema skupinama. Pad vrijednosti SpO_2 i nužnost dodatne oksigenacije preko maske tijekom oporavka iz anestezije razumljiv je s obzirom na ostatni učinak lijekova (uglavnom opioida) primijenjenih tijekom anestezije na respiracijsku funkciju ispitanika. Manja potreba za dodatnom

oksigenacijom u skupini VIMA vjerojatno je posljedica povoljnijega učinka sevoflurana na respiratornu funkciju, ali svakako i manje količine opioidnog analgetika primijenjenog u skupini VIMA (29,2±7,96 vrs 26,35±5,36 mcg, p=0,016). U dostupnim literaturnim podatcima također je utvrđeno kako vrijednosti parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi mogu ostati snižene i do 24 sata nakon buđenja iz anestezije poslije laparoskopskih operacijskih zahvata (138). Najčešći uzroci poremećene oksigenacije nakon laparoskopske operacije jesu poremećena funkcija ošita, razvoj atelektaza osobito u bazalnim dijelovima pluća, preostala količina CO_2 u trbušnoj šupljini i dakako ostatni učinak primijenjenih lijekova. Gupta i suradnici također su utvrdili kako se u poslijeopercijskome razdoblju nakon laparoskopske kolecistektomije snižavaju vrijednosti oksigenacijskih parametara te kako je stoga u svrhu prevencije hipoksemije, u svjesnih i suradljivih bolesnika neophodno koristiti oksigenaciju preko pozitivnoga tlaka u svrhu povećanja parcijalnoga tlaka kisika u arterijskoj krvi i SpO_2 (139).

Iako se laparoskopski kirurški postupci svrstavaju u minimalno invazivne kirurške tehnike, u poslijeoperacijskome razdoblju i kod ovih postupaka možemo očekivati lošiju oksigenaciju ne samo u rizičnih bolesnika (adipozni, KOPB, stariji), nego i u mađih osoba. Prema preporukama iz literature, a i prema spoznajama utvrđenim u našem istraživanju, neophodno je bolesnicima u prvim satima nakon buđenja iz anestezije osigurati dodatnu oksigenaciju. Dakako, ne treba zanemariti ni kvalitetnu analgeziju u poslijeoperacijskome razdoblju koja omugućuje iskašljavanje i otvaranje atelektaza uzrokovanih pneumoperitoneumom.

Uzimajući u obzir rezultate dobivene našim istraživanjem, ali i rezultate brojnih studija o utjecaju laparoskopske kirurške tehnike na ventilaciju i respiraciju, možemo zaključiti kako je tijekom laparoskopskih zahvata nužno rabiti što niže vrijednosti intraabdominalnoga tlaka kako bi negativni utjecaj na ventilaciju bolesnika bio što manji. U adipoznih bolesnika preporučljivo je rabiti tlačno kontrolirane modalitete mehaničke ventilacije uz dodatak malih vrijednosti pozitivnoga tlaka na kraju ekspirija (PEEP) s ciljem poboljšanja respiracijskih parametara i mogućega smanjenja visokih tlakova u dišnim putevima te prevencije barotraume.

Jedan od bilježenih prametara u našoj studiji bila je i tjelesna temperatura u jednjaku. Prema dostupnim literaturnim podatcima pojavu hipotermije (tjelesna

temperatura ispod 36º C) tijekom operacijskih zahvata možemo očekivati kod više od 60 posto bolesnika (140). Dokazano je kako se negativne promjene tjelesne temperature mogu pojaviti i tijekom laparosokpije uslijed upuhivanja velikih volumena hladnoga i suhoga ugljikovog dioksida (141,142). Berber i suradnici pokazali su kako je pad tjelesne temperature jednak kod otvorenih i laparoskopskih zahvata u općoj anesteziji jednake duljine (143). Njihovo istraživanje također ide u prilog činjenici kako pneumperitoneum s CO_2 ima negativan učinak na tjelesnu temperaturu. Učinci općih anestetika na tjelesnu temperaturu također su predmetom brojnih istraživanja, no stavovi o njihovu utjecaju na tjelesnu temperaturu i danas su neujednačeni. Promjene tjelesne temperature tijekom anestezije i operacije u našem istraživanju vrlo su male i kreću se unutar normalnih vrijednosti. Uspoređujući srednje vrijednosti tjelesne temperature u pojedinim mjerenim vremenima, nismo utvrdili statistički značajne razlike između skupina TIVA i VIMA. Uspoređujući razlike tjelesne temperature između pojedinih vremenskih odsječka operacije u odnosu na početne vrijednosti, utvrdili smo kako u vremenu $TatCO_2$ u skupini TIVA pada tjelesna temperatura (36,02±1,29ºC u $TatCO_2$ vremenu naprama 36,12±0,33ºC u trenutku indukcije u anesteziju). Suprotno navedenom, u skupini VIMA zabilježili smo tek minimalan porast tjelesne temperature u $TatCO_2$ vremenu u odnosu na početne vrijednosti (36,08±0,29º C u indukciji naprama 36,09±0,32º C u $TatCO_2$ vremenu). Minimalne promjene u tjelesnoj temperaturi tijekom laparoskopije u našoj studiji možemo objasniti činjenicom da se radilo o relativno kratkim kirurškim zahvatima uz kratko trajanje pneumoperitoneuma pa se značajnije promjene temperature tijela nisu ni očekivale. U prilog našim rezultatima o učinku propofola i sevoflurana na tjelesnu temperaturu govore i slične do sada objavljene studije. Tako su Kwak i suradnici istraživali promjene tjelesne temparature kod bolesnika podvrgnutih dugotrajnim laparoskopskim operacijama te utvrdili kako tijekom produžene operacije pada tjelesna temperatura razmjerno trajanju pneumoperitoneuma. Ista skupina autora utvrdila je kako nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika anesteziranih sevofluranom i onih anesteziranih propofolom (144). Im je također proučavao utjecaj propofola i sevoflurana na promjene tjelesne temperature kod bolesnica podvrgnutih otvorenoj histerektomiji i utvrdio kako između promatranih skupina anesteziranih dvama navedenim anesteticima nije bilo statističke razlike u odnosu na promjene u tjelesnoj temperaturi (145).

Uspoređujući naše rezultate s navednim studijama, možemo zaključiti kako se tijekom laparoskopskih zahvata neovisno o tehnici anestezije događaju negativne promjene tjelesne temperature. S obzirom na dobro poznate loše učinke hipotermije na organizam (poremećaji zgrušavanja, povećana potrošnja kisika, srčane aritmije, acidoza i druge) nužno je poduzeti preventivne mjere za sprječavanje hipotermije (zagrijavanje primijenjenih infuzijskih tekućina, aktivno zagrijavanje bolesnika na operacijskome stolu) osobito u dugotrajnih laparoskopskih postupaka.

Iako je očekivana pojavnost intraoperacijskih kirurških komplikacija tijekom laparoskopske kolecistektomije relativno mala, tijekom našega istraživanja nastojali smo zabilježiti one najvažnije poput krvarenja, konverzije u otvoreni kirurški postupak, jatrogene perforacije šupljih organa, subkutanog emfizema ili pneumotoraksa. Gledajući gubitak krvi tijekom operacijskogaa zahvata, zaključili smo da su gubitci krvi bili iznimno mali u objema skupinama ispitanika. U skupini TIVA gubitak je iznosio 19,84±31,70 mL (raspon 0-100 mL), dok je u skupini VIMA bio nešto veći i iznosio je 24,35 ±58,94 mL (raspon 0-400 mL). Unatoč navednoj činjenici, nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina (p=0,596). I druge studije pokazale su rezultate slične našima. Procijenjeni gubitak krvi u istraživanju Aylooa i suradnika iznosio je 13,7 mL (146), dok je Pan utvrdio prosječni gubitak krvi tijekom zahvata od 15 ± 4.0 mL (147). Nadalje, El-Awadi je usporedio otvorenu kolecistektomiju s laparoskopskom tehnikom kod bolesnika s popratnom cirozom jetre i utvrdio kako su gubitci krvi u laparoskopskoj skupini značajno manji, a transfuzije krvnih preparata nužne su bile samo u skupini s klasičnom kolecistektomijom (148). Uzimajući u obzir rezultate naše studije i rezultate spomenutih istraživanja, možemo zaključiti kako laparoskopska operacija nosi značajno manji rizik perioperacijskoga krvarenja. Postotak konverzije u otvoreni kirurški postupak u našem istraživanju iznosio je 3,88 %, što je usporedivo s drugim studijama. Skapal i suradnici retrospektivno su analizirali sve laparoskopske kolecistektomije tijekom 52-mjesečnog razdoblja u velikoj tercijarnoj bolnici i utvrdili kako je samo 4,9% laparoskopskih operacija žučnjaka zahtijevalo konverziju u otvoren postupak (149). Na uzorku od 3371 laproskopske kolecistektomije Le i suradnici dokazali su kako je postotak konverzije u otvorenu operaciju nizak i iznosio

je svega 2,6% (150). Nešto manji postotak (1,8%) konverzija zabilježio je Capizzi analizirajući 1360 laparoskopskih kolecistektomija (151).

Kod naših ispitanika nismo zabilježili nijednu ozbiljniju intraoperacijsku kirurško komplikaciju, kao ni kirurške komplikacje u prvim trima danima koliko smo pratili naše ispitanike. Ako uzmemo u obzir nizak postotak konverzije u otvorenu operaciju, iznimno malen gubitak krvi, kraće trajanje postupka, brz poslijeoperacijski oporavak i bolji kozmetski učinak, možemo sa sigurnošću reći kako je ta kirurška tehnika metoda izbora pri odstranjenju žučnjaka.

Gledajući nekirurške komplikacije u neposrednome poslijeoperijskom razdoblju, utvrdili smo da su se ispitanici najčešće žalili na bol te mučninu i povraćanje. Poslijeoperacijaska bol procijenjena vizualno analognom skalom (VAS) u prvome satu nakon operacije kretala se od 0 do čak 7 kod nekih ispitanika, što nije bilo zanemarivo. Iako smo multimodalnim pristupom (opioidni analgetik sufentanyl uz dodatak metamizola ili diclofenaca i najčešće tramadola) tijekom anestezije očekivali i iznimno dobru analgeziju u ranome poslijeoperacijskom razdoblju, činjenice govore suprotno. Primjenu analgetika u sobi za oporavak zahtijevalo je više od polovice ispitanika. Utvrdili smo kako je značajnije više ispitnika u skupini TIVA zahtijevalo dodatnu poslijeoperacijsku analgeziju neposredno u prvome satu nakon operacije (χ^2=5,56, p=0,018). U večernjim satima prvoga dana intenzitet boli bio je manji te se VAS vrijednost kretala između 0 i 5, dok je drugoga dana doživljaj boli bio očekivano iznimno mali i kod većine ispitanika vrijednost VAS kretala se između 0 i 1. Brojne studije pokazale su kako je doživljaj boli nakon laparoskopskih zahvata značajno manji u odnosu na otvorene operacije, no ipak poslijeopracijska bol može biti značajna komplikacija nakon laparoskopije (152). Srednje teška i jaka bol u poslijeoperacijskome se razdoblju prema literaturnim podatcima javlja kod 58-87% bolesnika (153-155). Poslijeoperacijska bol nakon laparoskopske kolecistektomije ima najjači intenzitet u prvih 6-8 sati nakon operacije, nakon čega se postupno smanjuje intenzitet u sljedeća 2-3 dana (154, 156). Također, prema dostupnim literaturnim podatcima više od 60% bolesnika nakon operacije zahtijeva primjenu analgetika (157-159). Rezultati našega istraživanja također su u skladu s rezultatima navedenih studija. Većina dosadašnjih studija uglavnom se bavi proučavanjem različitih načina prevencije poslijeoperacijske boli. Louizous i suradnici proučavali su

utjecaj primijenjenoga lokalnog anestetika na poslijeoperacijsku bol pri laparoskopskim kolecistektomijama i utvrdili kako se jačina boli 30 minuta nakon operacije prosječno kreće oko VAS vrijednosti 3, a 24 sata nakon zahvata većina ispitanika doživljava malenu razinu boli te se prosječna vrijednost ljestvice VAS kreće ispod 2, što je usporedivo s našom studijom. Također, ta skupina autora pokazala je kako intraperitonealna primjena lokalnoga anestetika dovodi do manjega osjećaja boli (160). Sarvestani je proučavao utjecaj intraperitonelno primijenjenoga hidrokortizona na poslijeoperacijsku bol kod laparoskopskih kolecistektomija i utvrdio kako doživljaj boli u prvome satu nakon anestezije u skupini bez hidrokortizona iznosi 4,73, dok je 24 sata nakon operacije vrijednost VAS u istoj skupini iznosila 1,73. Utvrdio je također kako je u skupini s hidrokortizonom doživljaji boli bio značajno manji (161). Pokkinen i suradnici proučavali su utjecaj sevoflurana i propofola na poslijeoperacijsku bol nakon laparoskopskih histerektomija i utvrdili kako nije bilo razlike u intenzitetu boli i potrošnji analgetika između dviju skupina (162). Shinn je proučavala razlike između sevoflurana i propofola za ginekološke laparoskopske operacije i pokazala kako gotovo i nema razlike u intenzitetu boli u prvih nekoliko sati nakon operacije, no 24 sata nakon operacije bolesnice anestezirane propofolom doživljavale su bolove prosječno jačega intenzitet u odnosu na one anestezirane sevofluranom (163). Deng je na skupini od 120 bolesnika podijeljenih u dvije skupine proučavao razlike između bolesnika anesteziranih propofolom ili sevofluranom pri laparoskopskim operacijama odstranjenja žučnoga mjehura. U navedenoj studiji isti je autor zaključio kako su bolesnici anestezirani propofolom u ranome poslijeoperacijskom razdoblju zahtijevali znatno više analgetika, što podupire naše rezultate (127). Uz bolove na mjestu kirurškoga reza, značajna bol može nastati i u ramenima kao posljedica podražaja ošita uslijed pneumopeirtoneuma (164). Kandil je analizirao utjecaj različitih veličina intraabdominalnoga tlaka na pojavnost bolova u ramenima nakon laparoskopske kolecistektomije te utvrdio kako je više od polovice ispitanika imalo bolove u ramenima u prvih 12 sati nakon operacije. Također, učestalost bolova bila je proporcionalna trajanju operativnoga zahvata i veličini intraabdominalnoga tlaka (165). Samo 3 bolesnika u našoj studiji žalilo se na doživljaj bolova u ramenima nakon operacije, što je iznimno mali postotak. Moguće objašnjenje za taj veliki nesrazmjer u učestalosti bolova u ramenima između naše studije i ostalih studija

može ležati u činjenici kako se naše istraživanje nije primarno bavilo proučavanjem boli nakon operacije, odnosno bolesnike nismo ciljano pitali za svaku pojedinu poteškoću, nego su sami iznosili njima najznačajnije tegobe. Nije manje važno ni to što smo ograničili najveću dopuštenu vrijednost intrabdominalnoga tlaka na 15 mmHg.

Sumirajući naše rezultate i otkrića recentnih studija, zaključujemo kako u prvim satima nakon laparoskopskih operacija bolesnici nerijetko doživljavaju značajne bolove, čije osobitosti mogu ovisiti o kirurškoj i anesteziološkoj tehnici. U svrhu što kvalitetnije poslijeoperacijske analgezije neophodno je u multimodalni pristup liječenja boli uz primjenu intravenskih analgetika uključiti i druge metode, ponajprije instilaciju lokalnih anestetika i/ili kortikosteroida u operacijsko polje, ali i tehnike regionalne analgezije (poput spinalne i epiduralne analgezije, kao i regionalnih blokova trbušne stijenke).

Laparoskopski zahvati povezni su s većom učestalošću poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV). Uz rizične čimbenike povezane s dobi i spolom ispitanika, dodatni čimbenici kod naših ispitanika jesu primjena opioidnih analgetika i inhalacijskoga anestetika sevoflurana u skupini VIMA te kirurški podražaj vagalnih i splanhničnih mehanoreceptora u probavnome sustavu odgovornih za mučninu i povraćanje. U našem istraživanju 18 ispitanika (9,7%) razvilo je poslijeoperacijsku mučninu i/ili povraćanje u ranome poslijeoperacijskom razdoblju, od kojih je njih 16 zahtijevalo antiemetsku terapiju. Relativno malen postotak PONV-a u našoj studiji možemo objasniti time što smo kod većine ispitanika nakon indukcije u anesteziju primijenili antiemetsku profilaksu deksamethasonom i/ili metoklopramidom. Zanimljivo, unatoč dobro poznatim aniemetskim svojstvima propofola, u našem istraživanju nismo utvrdili razliku između skupina TIVA i VIMA u pojavnosti PONV-a u neposrednome poslijeoperacijskom razdoblju. Simptome PONV-a na bolničkome odjelu razvilo je 30 (24,2%) bolesnika i statistički značajno više ispitanika u skupini VIMA imalo je PONV (χ^2=3,91, p=0,048). Povećana učestalost mučnine i povraćanja utvrđena je u brojnim dosadašnjim studijama. U istraživanju koje su proveli Iitomi i suradnici učestalost PONV-a u laparoskopskoj skupini iznosila je 25,7%, dok je u laparotomijskoj skupini učestalost bila znatno manja i iznosila je 18,8% (166). Tseng je proučavao učestalost mučnine i povraćanja kod ginekoloških laparoskopskih

zahvata i utvrdio kako je učestalost PONV-a vrlo visoka te iznosi čak 59% ako žena nije profilaktički primila antiemetik (167). Manji postotak mučnine i povraćanja u našoj skupini posljedica je vjerojatno nemalog broja osoba muškoga spola i relativno starije populacije među našim ispitanicima kod kojih se i ne očekuje visoka učestalost PONV-a. Proučavajući utjecaj propofola i sevoflurana na PONV, za razliku od naših rezultata, Erk i suradnici nisu pronašli razliku u pojavnosti mučnine i povraćanja ni u ranome ni u kasnome poslijeoperacijskom razdoblju nakon laparoskopskih kolecistektomija (168). Ranije spomenuta Shinn u svome je istraživanju proučavala razlike između sevoflurana i propofola na pojavnost PONV-a pri ginekološkim laparoskopskim operacijama i pokazala kako postoji značajno manja učestalost PONV-a u prva 24 sata nakon anestezije kod bolesnica anesteziranih propofolom u odnosu na one anestezirane sevofluranom, što podupire naše rezultate (163). Nadalje, u ranije spomenutoj studiji Deng je također utvrdio manju učestalost mučnine i povraćanja u skupini bolesnika anesteziranih propofolom (127). U multicentričnoj studiji Raeder je sa suradnicima uspoređivao opću anesteziju vođenu sevofluranom ili propofolom na brzinu oporavka iz anestezije te na pojavnost perioperacijskih anesteziooloških komplikacija te utvrdio značajno niži postotak PONV-a u propofolskoj skupini. Također, autor nije utvrdio razlike u pojavnosti poslijeoperacijske boli između promatranih skupina (169). Schmidt je u svojoj studiji uspoređivao razlike sevoflurana i propofola u brzini opravka i učestalosti komplikacija nakon anestezije kod djece podvrgnute manjim kirurškim zahvatima i zaključio kao je brzina buđenja brža u propofolskoj skupini, no nije utvrdio razlike između razvoja PONV-a i pojavnosti boli između promatranih skupina (170).

Uspoređujući naše rezultate s relevantnim studijama o poslijeoperacijskoj mučnini i povraćanju, možemo zaključiti kako je rizik razvoja te komplikacije nakon laparoskopske kolecistektomije iznimno visok. Kako bismo pojavnost te izrazito neugodne komplikcije sveli na što manju razinu, neophodno je prilagoditi izbor općega anestetika i multimodalnom analgezijom smanjiti količinu primijenjenih opioida. U bolesnika rizičnih za razvoj mučnine i povraćnja važna je pravovremena multimodalna primjena antiemetika.

Ukupno prosječno trajanje anestezije i operacijskoga postupka iznosilo je 58,70±11,50 (37-95) minuta i nije nađena statistička razlika između promatranih

skupina (p=0,0939). Lillemoe je 1999. godine proučavao laproskopske operacije odstranjenja žučnjaka u jednodnevnoj kirurgiji i utvrdio kako su zahvati trajali prosječno 75±23 (raspon 25-147) minuta, što je nešto duže nego u našoj studiji (171). Kuleumans je u svojoj studiji pokazao prosječno trajanje laparoskopske kolecistetomije 73±6 minuta, što je također duže nego u našoj studiji. Logičnim se čini objašnjenje kako su zahvati u našoj studiji trajali značajno kraće zbog napretka kirurške tehnike, s obzirom da su navedene studije rađene prije petanestak godina (172). Ayloo je u vrlo recentnom istraživanju utvrdio prosječno trajanje laparoskopske kolecistektomije od 89,6 minuta, što je značajno duže nego u našem istraživanju. No, u njegovu istraživanju radilo se o jednom operateru, stoga je i usporedba s našom studijom nezahvalna (146). U recentnom istraživanju Pan i suradnici utvrdili su prosječno trajanje operacije od 38.5 ± 22.0 minuta – nešto kraće u odnosu na naše rezultate (TIVA 43±9 minuta naprama VIMA 45±12 minuta) (173), što je vjerojatno posljedica napretka kirurške tehnike i instrumenata.

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je pokazati ekonomsku opravdanost *(engl. cost benefit)* VIMA u odnosu na TIVA anesteziološku tehniku. Uspoređujući cijenu ukupne količine potrošenih anestetika, možemo vidjeti kako je tehnika anestezije sevofluranom ekonomski isplativija u odnosu na TIVA tehniku uz upotrebu propofola (≈2.980,00 vs ≈1.450,00 kn). Dodamo li k tomu i troškove potrebne jednokratne opreme (šprice, kateteri za intravensku infuziju) za izvođenje TIVA tehnike, jasno je da VIMA tehnika i u ekonomskome pogledu ima prednost pred intravenskom anestezijom. Važno je spomenuti kako je i mogućnost komplikacija i slučajnih pogrješka mnogo veća u slučaju potpune intavenske anestezije. Slično našem istraživanju i drugi su autori pokazali kako je uporaba inhalacijske anestezije povezana sa značajno manjim ekonomskim troškovima (122,174,175). Uzimajući u obzir navedenu ekonomsku opravdanost sevoflurana, nisku toksičnost uz povoljno farmakološko djelovanje sevoflurana na dišni i kardiovaskularni sustav te cerebralnu cirkulaciju, možemo zaključiti kako je ekonomska opravdanost bolja kod potpune inhalacijske anestezije u odnosu na potpunu intravensku tehniku anestezije.

Iako je ovo jedna od metodološki bolje postavljenih studija o utjecaju različitih tehnika anestezije na regionalnu cerebralnu saturaciju s relativno velikim brojem uključenih ispitanika, prisutno je nekoliko ograničavajućih čimbenika. Prvo, NIRS

mjeri samo regionalnu cerebralnu oksigenaciju cerebralnoga korteksa u frontalnome dijelu mozga i stoga promjene rSO_2 ne prikazuju promjene oksigenacije u cijelome mozgu. Drugo, rezultati naše studije ne pokazuju promjene regionalne cerebralne saturacije tijekom laparoskopije u čitavoj populaciji jer su u našu studiju uključeni isključivo ispitanici ASA I i II perioperacijskoga rizika. Dobro je poznata činjenica kako bolesnici višega perioperacijskog rizika (ASA III i IV) imaju češće cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti pa se i očekuju značajnije promjene rSO_2 tijekom laparoskopske kolecistektomije u visokorizičnih bolesnika. Treće, nismo testirali ispitanike na pojavnost neurokognitivnih promjena i tako istražili utjecaj pada rSO_2 na cerebralnu aktivnost kao ni utjecaj pojedinačnih anestetika na neurokognitivni ishod. Također, ne možemo potvrditi može li interveniranje po opisanome protokolu kod kritičnoga pada rSO_2 spriječiti neurokognitivne promjene. Mislimo kako bi se u budućnosti trebalo provesti istraživanje s heterogenijom skupinom ispitanika uz uporabu psiholoških testova s ciljem dobivanja što kvalitetnijih rezultata.

Na kraju ove iscrpne analize rezultata dobivenih tijekom našega istraživanja i usporedbom s brojnim relevantnim studijama o utjecaju sevoflurana i propofola na cerebralnu oksigenaciju možemo zaključiti kako inhalacijska anestezija sevofluranom bolje održava cerebralnu oksigenaciju odnosno bolje štiti mozak od pada vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u slučajevima kritičnih događaja, dakako uz normalan srednji arterijski i intrakranijski tlak te održanu cerebralnu autoregulaciju. Zbog pozitivnog učinka sevofluran može predstavljati sredstvo izbora za izvođenje anestezije u slučajevima gdje se očekuju negativne promjene cerebralne oksigenacije, i zbog kirurškoga postupka, i zbog osobitosti bolesnika. Nadalje, zbog već otprije poznatih pozitivnih svojstava sevoflurana (brza sedacija, brza eliminacija plućima, niska toksičnost pri dugotrajnoj primjeni, vrlo slab metabolizam, ugodan miris, dobra kardiovaskularna stabilnost, kardioprotektivni i neuroprotektivni učinak), on može predstavljati i sredstvo izbora za sedaciju bolesnika na mehaničkoj ventilaciji u jedinicama intenzivnoga liječenja. Tehnike neinvazivnoga nadzora regionalne cerebralne saturacije kisikom trebalo bi uvrstiti u smjernice za perioperacijski nadzor rizičnih bolesnika kao i za nadzor kritičnih bolesnika u jedinici intenzivnoga liječenja u svim slučajevima gdje bi neprepoznavanje i neliječenje smanjene oksigenacije mozga moglo imati katastrofalne posljedice za bolesnika.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju istraživanja provedenog u sklopu izrade ove disertacije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Laparoskopski kirurški postupak s pneumoperitoneumom i obrnutim Trendelenburgovim položajem uzrokom je brojnih negativnih fizioloških promjena u vitalnim organima.
2. Tijekom laparoskopskih zahvata neophodno je pridržavati se preporučenih i maksimalno dopuštenih vrijednosti intraabdominalnoga tlaka.
3. U visokorizičnih bolesnika preporučljivo je rabiti neku od invazivnih tehnika za nadzor kardiovaskularne funkcije.
4. Neinvazivna cerebralna oksimetrija pruža mogućnost ranoga otkrivanja nesklada između dostave i potrošnje kisika u mozgu te poduzimanja neposrednih intervencija kako bi se izbjegle neželjene komplikacije.
5. Normalne bazalne vrijednosti regionalne cerebralne saturacije nalaze se unutar vrlo širokoga područja (46-78%) i ovisne su uglavnom o individualnim osobitostima ispitanika.
6. Pri proučavanju utjecaja različitih čimbenika na rSO_2 nužno je pratiti težnju kretanja vrijednosti u odnosu na početnu vrijednost rSO_2.
7. Vrijednosti rSO_2 najznačajnije padaju tijekom razdoblja pneumoperitoneuma i obrnutoga Trendelenburgova položaja.
8. Negative promjene regionalne cerebralne oksigenacije znatno su češće kod osoba starije životne dobi i onih s većim indeksom tjelesne mase.
9. Nakon ispuhivanja CO_2 iz trbušne šupljine i vraćanja ispitnika u neutralan položaj vrijednosti rSO_2 oporavljaju se.
10. Izborom anesteziološke tehnike i odabirom anestetika možemo ublažiti negativne patofiziološke učinke laparoskopskog postupka na kardiovaskularni sustav i mozak.
11. Snižavanje vrijednosti regionalne cerebralne saturacije i učestalost kritičnih snižvanja rSO_2 vrijednosti značajno su manji u skupini anesteziranoj sevofluranom.

12. Vrijednosti rSO_2 i u ranome su poslijeoperacijskom razdoblju veće u skupini VIMA.
13. Povećanje protoka krvi u mozgu posljedično cerebralnoj vazodilataciji uz smanjenje metaboličke potrošnje kisika u mozgu ($CMRO_2$) vjerojatno su najbitniji čimbenici u održavanju viših vrijednosti regionalne cerebralne saturacije u skupini anesteziranoj sevofluranom.
14. Obje anesteziološke tehnike osiguravaju dobru hemodinamsku stabilnost, no u trenutku maksimalno povećanoga inraabdominalnog tlaka učestalost hipertenzivnih reakcija značajno je manja u skupini anesteziranoj sevofluranom.
15. VIMA tehnika anestezije uz uporabu sevoflurana jednostavnija je, sigurnija i ekonomski isplativija u odnosu na TIVA tehniku uz upotrebu propofola.

8. SAŽETAK

Pozadina istraživanja: Tijekom različitih kirurških zahvata anesteziolozi se susreću s bolesnicima rizičnim za razvoj perioperacijske cerebralne hipoksije i ishemije. Neželjeno smanjenje oksigenacije mozga može uzrokovati neurokognitivne poremećaje ili cerebrovaskularne incidente koji se mogu javiti vrlo rano nakon oporavka iz anestezije.

Cilj studije: Utvrditi moguće učinke dviju različitih tehnika anestezije: potpune intravenske anestezije s propofolom (TIVA) i anestezije uz uvod i vođenje inhalacijskim anestetikom sevofluranom (VIMA) na regionalnu cerebralnu oksigenaciju tijekom laproskopskih operacija odstranjenja žučnjaka.

Ustroj studije: Istraživanje je ustrojeno po načelu randomiziranoga kliničkog pokusa, a obavljeno je od ožujka 2013. do srpnja 2014. godine.

Ispitanici i metode: U studiju su prospektivno uključeni ispitanici ASA I i II rizika kod kojih je predviđeno odstranjenje žučnoga mjehura laparoskopskom tehnikom u općoj anesteziji. Ovisno o tehnici anestezije ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: TIVA i VIMA skupina. Tijekom anestezije i operacijskoga zahvata rabio se standardni neinvazivni monitoring (elektroakardiogram, kontinuirano neinvazivno mjerenje arterijskoga krvnog tlaka, zasićenost periferne krvi kisikom i bispektralni indeks). Regionalna cerebralna saturacija mjerena je s pomoću INVOS 5100 uređaja na objema frontalnim regijama glave. Demografski podatci i opće osobitosti ispitanika zabilježeni su prije anestezije. Vrijednost regionalne cerebralne saturacije, intraabdominalnoga tlaka, temperature, srednjega arterijskog tlaka, frekvencije pulsa te podatci o ventilaciji i oksigenaciji bilježeni su tijekom različitih vremenskih točaka anestezije i kirurškog postupka. Podatci o operacijskome zahvatu i poslijeoperacijskim komplikacijama zabilježeni su u sobi za oporavak i trećega dana nakon operacije.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 124 ispitanika: 62 ispitanika u skupini TIVA i 62 ispitanika uskupini VIMA. Skupine se nisu razlikovale s obzirom na osnovne karakteristike. Bazalne vrijednosti rSO_2 bile su vrlo široko raspršene (46-87%)

između ispitanika i strana glave. Zabilježili smo značajan pad vrijednosti rSO_2 nakon upuhivanja CO_2 i postavljanja ispitanika u obrnuti Trendelenburgov položaj. Negative promjene regionalne cerebralne oksigenacije znatno su češće u osoba starije životne dobi u vremenima TCO_2 L (p=0,012), $TatCO_2$ L (p=0,030) i Tpost L (p=0,001) kao i u onih s većim indeksom tjelesne mase u mjerenim vremenima TCO_2 L (p=0,045), $TatCO_2$ L (p=0,041), Tind D (p=0,045), TCO_2 D (p=0,027) i $TatCO_2$ D (p=0,012). Također, nakon ispuhivanja CO_2 i vraćanja ispitanika u neutralan položaj vrijednosti su rSO_2 porasle. Statistički značajno više vrijednosti rSO_2 zabilježene su gotovo u svim fazama nakon uvoda u anesteziju u VIMA skupini ispitanika. Broj kritičnih padova rSO_2 vrijednosti bio je statistički manji u skupini VIMA. Obje anesteziološke tehnike osigurale su dobru hemodinamsku stabilnost, no u trenutku maksimalno povećanoga inraabdominalnog tlaka učestalost hipertenzivnih reakcija bila je značajno manja u skupini anesteziranoj sevofluranom. U poslijeoperacijskome razdoblju nismo utvrdili značajnije komplikacije.

Zaključak: Inhalacijska anestezija sevofluranom osigurava značajno više vrijednosti rSO_2 za vrijeme svih razdoblja anestezije i operacije, osigurava manji broj kritičnih padova vrijednosti rSO_2 i podržava dobru hemodinamsku stabilnost.

Ključne riječi: Laparoskopija, kolecistektomija, oksigenacija mozga, propofol, sevofluran, NIRS

9. SUMMARY

Background: During various types of surgeries anaesthesiologists meet with patients at risk for development a perioperative cerebral hypoxia and ischemia. Unwished reduction of cerebral oxygenation can cause neurocognitive disorders or cerebrovascular incidents which can manifest at an early stage after recovery from anaesthesia.

Objective: The aim of this study was to investigate the possible effects of two different anaesthesia techniques, i.e. total intravenous anaesthesia with propofol (TIVA) and volatile induction and maintenance anaesthesia (VIMA) with sevoflurane on regional cerebral saturation during laparoscopic cholecystectomy.

Study design: The investigation was designed as a clinical randomized trial conducted from March 2013 to July 2014.

Participants and methods: ASA I and II participants scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia were enrolled prospectively. Depending on anesthesia technique choice, the participants are divided into two groups, i.e. TIVA group and VIMA group. Standard non-invasive monitoring (electrocardiogram, continuous non-invasive blood pressure, peripheral oxygen saturation and bispectral index) was used during anaesthesia and surgery. Regional cerebral saturation was measured with INVOS 5100 on the both sides of the forehead. Demographic data and general characteristics of participants were recorded before anaesthesia. Values of rSO_2, intraabdominal pressure, temperature, mean arterial pressure, heart rate and data about ventilation and oxygenation were recorded during different time points of anaesthesia and surgery. Data about surgery and postoperative complications were noted in the recovery room and third day after surgery.

Results: Total of 124 participants finished the study, 62 in the TIVA group and 62 in the VIMA group. There was no difference between groups in according to basic characteristics. Basal values of rSO_2 were very dissipated (46%-87%) among

patients and head sides. We noted significant decrease of rSO_2 values after CO_2 insufflation and during reverse Trendelenburg's position. Negative changes of rSO_2 were most often noted in elderly in TCO_2 L (p=0,012), $TatCO_2$ L (p=0,030) and Tpost L (p=0,001) time points as well as in the patinets with higher body mass index in TCO_2 L (p=0,045), $TatCO_2$ L (p=0,041), Tind D (p=0,045), TCO_2 D (p=0,027) and $TatCO_2$ D (p=0,012) time points.

Also, after the desufflation and returning the participants in the supine position values of rSO_2 increased. Statistically higher rSO_2 values were noted in almost all time points after induction in anaesthesia in the VIMA group of participants. Number of critical rSO_2 decreases was statistically lower in the VIMA group.

Both anaesthesia techniques provided good haemodynamic stability, but at the moment of the highest intraabdominal pressure the incidence of hypertensive reactions was significantly lower in the sevoflurane group. In the postoperative period we did not note any serious complication.

Conclusion: Inhalational anaesthesia with sevoflurane provides significantly higher rSO_2 values in all time points of anaesthesia and surgery, provides less number of critical rSO_2 decreases and supports good haemodinamic stability.

Key words: Laparoscopy, Cholecystectomy, Brain Oxygenation, Propofol, Sevoflurane, NIRS

10. LITERATURA (referencije):

1. Soper NJ, Barteau JA, Clayman RV, Ashley SW, Dunnegan DL. Comparison of early postoperative results for laparoscopic versus standard open cholecystectomy. Surg Gynecol Obstet. 1992;174(2):114-8.
2. Leonard IE, Cunnigham AJ. Anaesthetic considerations for laparscopic cholecystectomy. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2002;16(1):1-20.
3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Aa van der MT, Heilman KM, i sur. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108:18-30.
4. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18:552-8.
5. Jeong H, Jeong S, Lim HJ, Lee J, Yoo KY. Cerebral oxygen saturation measured by near- infrared spectroscopy and jugular venous bulb oxygen saturation during arthroscopic shoulder surgery in beach chair position under sevoflurane-nitrous oxide or propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology. 2012;116(5):1047-56.
6. Liao R, Li J, Liu J. Volatile induction/maintenance of anaesthesia with sevoflurane increases jugular venous oxygen saturation and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy. Eur J Anaesthesiol. 2010;27(4):369-76.
7. Miller RD, Cohen NH, Errikson LI, Fleisher LA, Weiner-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia, 8.izd. Elsevier Saunders; 2014.
8. Barash P, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC, Ortega R. Clinical Anesthesia, 7.izd.LWW; 2013.
9. Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology, 13.izd. Saunders; 2015.
10. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. Mol Neurodegener. 2011;6:11.
11. Head BP, Patel P. Anesthetics and brain protection. Curr Opin Anaesthesiol. 2007;20(5):395-9.

12. Butterworth J, Mackey DC, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5.izd. McGraw Hill; 2013.
13. Asahi T, Hirota K, Sasaki R, Mitsuaki Y, Roth SH. Intravenous anesthetics are more effective than volatile anesthetics on inhibitory pathways in rat hippocampal CA1. Anesth Analg. 2006;102(3):772-8.
14. Westphalen RI, Hemmings HC Jr. Volatile anesthetic effects on glutamate versus GABA release from isolated rat cortical nerve terminals: 4-aminopyridine-evoked release. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(1):216-23.
15. Franks NP, Honoré E. The TREK K2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. Trends Pharmacol Sci. 2004;25(11):601-8.
16. Tas PW, Roewer N. Halothane inhibits spontaneous calcium oscillations via adenosine A1 receptors. Neuroreport. 2005;16(18):2047-50.
17. Lee H, Jang YH, Lee SR. Protective effect of propofol against kainic acid-induced lipid peroxidation in mouse brain homogenates: Comparison with trolox and melatonin. J. Neurosurg. Anesthesiol. 2005;17:144–8.
18. Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. Curr Opin Anaesthesiol. 2006;19:481-6.
19. Tonner PH, Kampen J, Scholz J. Pathophysiological changes in the elderly. Best Pract. 2003;17(2):163-77.
20. Liu LL, Wiener-Kronish JP. Perioperative anesthesia issues in the elderly. Crit Care Clin. 2003;19(4):641-56.
21. Intiso D, Stampatore P, Zarrelli MM, Guerra GL, Arpaia G, Simone P, i sur. Incidence of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a well-defined communityof southern Italy 1993–1995. Eur J Neurol. 2003;10:559–65.
22. Mori E. Impact of subcortical ischemic lesions on behavior and cognition. Ann N Y Acad Sci. 2002;977:141–8.
23. Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations. Drugs Aging. 2004;21:229–42.

24. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. Br J Psychiatry. 2001;178:360–6
25. Freye E, Levy JV. Cerebral Monioring in the Operating Room and the Intensive Care Unit: An Introductory for the Clinician and a Guide for the Novice Wanting to Open A window to the Brain. J Clin Monit Comput. 2005;19:1-76.
26. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd, i sur. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009;87(1):36-44.
27. Roach GM, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. N Engl J Med. 1996;335:1857-63.
28. Newman MF., Kirchner JL., Phillips-Bute B., et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344:395–402.
29. Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, Offord KP, Warne MA, Maxson PM, i sur. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. Anesthesiology. 2001;92:425-33.
30. Engelhard K, Werner C. The effects of general anesthesia and variations in hemodynamics on cerebral perfusion. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. 2009;13:157-9.
31. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, Mottrie A, Absalom A, Mortier EP, i sur. Influence of steep Trendelenburg position and CO(2) pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. Br J Anaesth. 2010;104(4):433-9.
32. Öztürk T. Risks Associated with Laparoscopic Surgery. Advanced Laparoscopy. ISBN: 978-953-307-674-4.
33. Kuzmanovska B, Jankulovski N, Isjanovska R, Kartalov A, Stefanovski I. Improvement of cerebral oxygenation during laparoscopy using intermittent sequential compression of legs. Prilozi. 2011;32(2):247-57.

34. Goldman SM, Sutter FP, Wertan MA, Ferdinand FD, Trace CL, Samuels LE. Outcome improvement and cost reduction in an increasingly morbid cardiac surgery population. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;10(2):171-5.
35. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proitti R, Tufano R, Montanini S. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. Anesth Analg. 2005;101:740-7.
36. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of Cerebral Monitoring in Detecting Cerebral Ischemia during Carotid Endarterectomy. Anesthesiology. 2007;107:563–9.
37. McGrail KM. Intra-operative use of electroencephalography as an assessment of cerebral blood flow. Neurosurg Clin N Am. 1996;7:682-92.
38. Botes K, Le Roux DA, Van MJ. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy - a comparison between electroencephalography, transcranial cerebral oximetry and carotid stump pressure. S Afr J Surg. 2007;45:43-6.
39. Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH III. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;8:147-66.
40. Bonser RS, Pagano D, Haverich A. Brain protection in cardiac surgery. 1.izd. Springer-Verlag London Limited; 2011.
41. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Stoddart HF. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. Anesth Analg. 1996;82:269–77.
42. Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC, i sur. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology. 2000;93(4):964-70.
43. Baikoussis NG, Karanikolas M, Siminelakis S, Matsagas M, Papadopoulos G. Baseline cerebral oximetry values in cardiac and vascular surgery patients: a prospective observational study. J Cardiothorac Surg. 2010;5:41.

44. Green DW. A retrospective study of changes in cerebral oxygenation using a cerebral oximeter in older patients undergoing prolonged major abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol. 2007;24(3):230-4.
45. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proitti R, Tufano R, Montanini S. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. Anesth Analg. 2005;101:740-7.
46. Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, Berris A. Baseline cerebral oximetry values in elderly patients with hip fractures: A prospective observational study. Injury. 2011;42(11):1328–32.
47. Fischer GW, Torrillo TM, Weiner MM, Rosenblatt MA. The use of cerebral oximetry as a monitor of the adequacy of cerebral perfusion in a patient undergoing shoulder surgery in the beach chair position. Pain Pract. 2009;9(4):304-7.
48. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, i sur. Cerebral Oxygen Desaturation Events Assessed by Near-Infrared Spectroscopy During Shoulder Arthroscopy in the Beach Chair and Lateral Decubitus Positions. Anesthesia and Analgesia. 2010;111(2):496-505.
49. Gipson CL, Johnson GA, Fisher R, Stewart A, Giles G, Johnson JO, i sur. Changes in cerebral oximetry during peritoneal insufflation for laparoscopic procedures. J Minim Access Surg. 2006;2(2).
50. Lee JR, Lee PB, Do SH, Jeon YT, Lee JM, Hwang JY, i sur. The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. J Int Med Res. 2006;34(5):531-6.
51. Daubeney PEF, Pilkington SN, Janke E, Charlton GA, Smith DC, Webber SA. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. Ann Thorac Surg. 1996;61:930-4.
52. Kapinya KJ, Löwl D, Fütterer C, Maurer M, Waschke KF, Isaev NK. Tolerance Against Ischemic Neuronal Injury Can BeInduced by Volatile Anesthetics and Is Inducible NO Synthase Dependent. Stroke. 2002;33:1889-98.

53. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger K-U, i sur. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. Br J Anaest. 2011;106:840-50.
54. Jeong H, Jeong S, Lim HJ, Lee J, Yoo KY. Cerebral oxygen saturation measured by near- infrared spectroscopy and jugular venous bulb oxygen saturation during arthroscopic shoulder surgery in beach chair position under sevoflurane-nitrous oxide or propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology. 2012;116(5):1047-56.
55. Liao R, Li J, Liu J. Volatile induction/maintenance of anaesthesia with sevoflurane increases jugular venous oxygen saturation and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy. Eur J Anaesthesiol. 2010;27(4):369-76.
56. Moka E. Cerebral oximetry and laparoscopic surgery. J Minim Access Surg. 2006;2(2):47–8.
57. Kolčić I. Eksperimentalna istraživanja. U: Kolčić I, Vorko-Jović A. Epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2012;98-117.
58. Babuš V. Epidemiološko istraţivanje. U: Babuš V. Epidemiološke metode. Zageb: Medicinska naklada. 2000:85-136.
59. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology. 1999;91(3):693-700.
60. Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. Minerva Anestesiol. 2006;72:605-25.
61. Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. Br J Anaesth. 1999;82(6):831-7.
62. Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH III. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;8:147-66.
63. Murkin JM. Perioperative detection of brain oxygenation and clinical outcomes in cardiac surgery. Semin Cardiothor Vasc Anesth. 2004;8:13-4.

64. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:274-81.
65. Kupisiak J, Goch R, Polenceusz W, Szyca R, Leksowski K. Bispectral index and cerebral oximetry in low-flow and high-flow rate anaesthesia during laparoscopic cholecystectomy – a randomized controlled trial. Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne. 2011;6(4):226–30.
66. Tonnesen H. Alcohol abuse and postoperative morbidity. Dan Med Bull. 2003;50:139-60.
67. Udekwu, Pascal O, Sullivan, William G. Contemporary Experience with Cholecystectomy: Establishing 'Benchmarks' Two Decades after the Introduction of Laparoscopic Cholecystectomy. Am Surg. 2013;79(12):1253-7.
68. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. Eur J Anasthesiol. 2007;24:59-65.
69. Davie SN, Grocott HP. Impact of Extracranial Contamination on Regional Cerebral Oxygen Saturation: A Comparison of Three Cerebral Oximetry Technologies. Anesthesiology. 2012;116:834–40.
70. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O2 saturation from cerebral oximetry or arterial O2 saturation during isocapnic hypoxia. J Clin Monit Comput. 2000;16(3):191-9.
71. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. Crit Care. 2011;15(5):R218.
72. Madsen PL, Nielsen HB, Christiansen P. Well-being and cerebral oxygen saturation during acute heart failure in humans. Clin Physiol. 2000;20(2):158-64.

73. Salazar F, Doñate M, Boget T, Bogdanovich A, Basora M, Torres F, i sur. Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis. BMC Anesthesiol. 2014; 21:14:58.
74. Flynn EP, Auer RN, Eubaric hyperoxemia and experimental cerebral infarction. Ann. Neurol. 2002;52:566–72.
75. Gupta D, Bzeih R, Zestos MM. Cerebral "hyperoxygenation" with inhalational induction of anesthesia in children: a retrospective comparison between vasoparalytic sevoflurane vs. vasoneutral fentanyl. Middle East J Anaesthesiol. 2014;22(5):457-66.
76. Gupta D, Sangha J, Kaminski E. Inhalational induction with "vasoparalytic" sevoflurane: are we "hyperoxygenating" while anesthetizing developing brains? A case series discussion. Middle East J Anaesthesiol. 2012;21(6):863-7.
77. Perrin M, Fletcher A. Laparoscopic abdominal surgery. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2004;4(4):107-10.
78. Holzman M, Sharp K, Richards W. Hypercarbia during carbon dioxide gas insufflation for therapeutic laparoscopy: a note of caution. Surg Laparosc Endosc. 1992;2(1):11-4.
79. Aoki T, Tanii M, Takahashi K, Tateda T, Miyazawa A. Cardiovascular changes and catecholamine levels during laparoscopic surgery. Anesth Analg. 1994;78:S8.
80. Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, Jacquet NJ, Legros JJ, Lamy ML. Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine. J Am Coll Cardiol. 1998;32(5):1389-96.
81. Kitajima T, Okuda Y, Yamaguchi S, Takanishi T, Kumagai M, Ido K. Response of cerebral oxygen metabolism in the head-up position during laparoscopic cholecystectomy. Surg Lap Endo. 1998;8:449–52.
82. Lee JR, Lee PB, Do SH, Jeon YT, Lee JM, Hwang JY, i sur. The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. J Int Med Res. 2006;34(5):531-6.

83. Ružman T, Šimurina T, Gulam D, Ružman N, Miškulin M. Sevoflurane preserves Regional Cerebral Oxygen Saturation better than Propofol: Randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2016 (prihvaćen za objavu).
84. Austin EH III, Edmonds HL Jr, Auden SM: Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;114:707-17.
85. Edmonds HL Jr, Toney KA, Thomas MH, Pollock SB Jr, Strickland TJ. Neuromonitoring cost-benefit for adult cardiac surgery. Anesthesiology.1997;87:A426.
86. Edmonds HL Jr, Thomas MH, Yu Q-J, Pollock SB Jr. Cost of coronary artery bypass graft (CABG) surgery reduced by multimodality neuromonitoring.Anesth Analg. 1999;88:SCA26.
87. Schmahl TM. Operative changes affecting incidence of perioperative stroke using cerebral oximetry and aortic ultrasonography. Anesthesiology. 2000;94:A399.
88. Yao FSF, Levin SK, Wu D, llner P, Yu J, Huang SW, i sur. Maintaining cerebral oxygen saturation during cardiac surgery shortened ICU and hospital stay. Anesth Analg. 2001;92:SCA86.
89. Yao FSF, Tseng CC, Woo D, Huang SW, Levin SK. Maintaining cerebral oxygen saturation during cardiac surgery decreased neurological complications. Anesthesiology. 2001;95:A152.
90. Alexander JC Jr, Kronefeld MA, Dance GR. Reduced postoperative length of stay may result from using cerebral oximetry monitoring to guide treatment. Ann Thorac Surg. 2002;73:373C.
91. Laschinger J, Razumovsky AY, Stierer KA Sr. Cardiac surgery: Value of neuromonitoring. Heart Surg Forum. 2003;6:42.
92. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. Heart Surg Forum. 2004;7:E376-81.
93. Edmonds HL Jr. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. Ann N Y Acad Sci. 2005;1053:12-9.

94. Plachky J, Hofer S, Volkmann M, Martin E, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Regional cerebral oxygen saturation is a sensitive marker of cerebral hypoperfusion during orthotopic liver transplantation. Anesth Analg. 2004;99:344–9.
95. Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2012;108(4):623–9.
96. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. J Neurosurg Anesthesiol. 2003;15(4):302-6.
97. Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, Bracco D. Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. Br J Anaesth. 2008;101(6):870-5.
98. McCulloch TJ, Thompson CL, Turner MJ. A randomized crossover comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. Anesthesiology. 2007;106(1):56-64.
99. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanil or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. Br J Anaesth. 2006;97(3):333-9.
100. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct Cerebral Vasodilatory Effects of Sevoflurane and Isoflurane. Anesthesiology. 1999;91(3):677.
101. Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK, Couldwell WT. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. Neurosurgery. 2007;61(5):369-7
102. Kanbak M, Saricaoglu F, Avci A, Ocal T, Koray Z, Aypar U. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100beta protein levels. Can J Anaesth. 2004;51(7):712-7.

103. Zakharov V, Hussain A, Smetkin A, Kirov M. Comparison of sevoflurane and propofol anesthesia during off-pump coronary artery bypass grafting: effects on cerebral oxygenation and cognitive function. Eur J Anaesth. 2014;31:120.
104. Iwata M, Inoue S, Kawaguchi M, Takahama M, Tojo T, Taniguchi S, i sur. Jugular bulb venous oxygen saturation during one-lung ventilation under sevoflurane- or propofol-based anesthesia for lung surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22(1):71-6.
105. Wang MH, Xie H, Wang C, Zhang DX, Peng S. Effects of sevoflurane or propofol on cerebral oxygen saturation in elderly patients during one-lung ventilation. J Soochow Univ. 2012-03.
106. Yamada N, Nagata H, Sato Y, Tomoyasu M. Effects of propofol or sevoflurane on cerebral regional oxygen saturation (rSO2) during one-lung ventilation. Masui. 2008;57(11):1388-97.
107. El-Morsy GZ, Eldeeb AM, Elgamal MAF, Abdelrahman A. Monitoring the effects of propofol and sevoflurane on cerebral oxygen supply-demand balance using transcranial Doppler sonography and jugular bulb saturation in pediatric open heart surgery. Ain-Shams J Anesth. 2014;07:170–6.
108. Valencia L, Rodríguez-Pérez A, Kühlmorgen B, Santana RY. Does sevoflurane preserve regional cerebral oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy better than propofol? Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(4):59-65.
109. Kim SJ, Kwon JY, Cho AR, Kim HK, Kim TK. The effects of sevoflurane and propofol anesthesia on cerebral oxygenation in gynecological laparoscopic surgery. Korean J Anesthesiol. 2011;61(3):225–32.
110. Guo JY, Fang JY, Xu SR, Wei M, Huang WQ. Effects of propofol versus sevoflurane on cerebral oxygenation and cognitive outcome in patients with impaired cerebral oxygenation. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:81-5.
111. Kondo Y, Hirose N, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A, Katayama Y. Changes In Cerebral Blood Flow and Oxygenation During Induction of General Anesthesia with Sevoflurane Versus Propofol. Adv Exp Med Biol. 2016;876:479-84.

112. Sen P, Izdes S, But A. Effects of sevoflurane and propofol anaesthesia on cerebral oxygenation during normocapnia and mild hypercapnia: a pilot study. Br J Anaesth. 2013;110(2):318-9.
113. Volz J, Koster S, Weiss M, Schmidt R, Urbaschek R, Melchert F, i sur. Pathophysiologic features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: A swine model. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:132–40.
114. Srivastava A, Niranjan A. Secrets of safe laparoscopic surgery: Anaesthetic and surgical considerations. J Minim Access Surg. 2010;6(4):91-4.
115. Gaszynski T, Szewczyk T. The influence of laparoscopic vs. open gastric bypass on hemodynamic function in morbidly obese patients during general anesthesia. Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne. 2014;9(1):83-8.
116. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg. 1993;76(5):1067-71.
117. Dhoste K, Lacoste L, Karayan J, Lehuede MS, Thomas D, Fusciardi J. Haemodynamic and ventilator changes during laparoscopic cholecystectomy in elderly ASA III patients. Can J Anaesth. 1996;43:783-8.
118. O'Malley C, Cunningham AJ. Physiologic changes during laparoscopy. Anesthesiol Clin North America. 2001;19:1–19.
119. Joshi GP. Complications of laparoscopic surgery. Anesthesiol Clin North America. 2001;19:89–105.
120. Joris JL, Jean L, Noirot, Didier P, Legrand, Marc J, i sur. Hemodynamic Changes During Laparoscopic Cholecystectomy. Anesth Analg. 1993;76:1067-71.
121. Grounds RM, Morgan M, Lumley J. Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic, propofol ('Diprivan')–a review. Postgrad Med J. 1985;3(61):90–5.
122. Watson KR, Shah MV. Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. Br. J. Anaesth. 2000;85(4):541-6.
123. Thwaites A, Edmends S, Smith I. Inhalation induction with sevoflurane: a double-blind comparison with propofol. Br J Anaesth. 1997;78:356–61.

124.Shimonov M, Ezri T, Blecher M, Cherniak A, Azamfirei L. Hemodynamic effects of sevoflurane versus propofol anesthesia for laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors. South Afr J Anaesth Analg. 2006;12(4):149-52.
125.Gaszynski T. The effect of pneumoperitoneum on haemodynamic parameters in morbidly obese patients. Anestezjol Intens Ter. 2011;43(3):148-52.
126.El-Dawlatly AA. Hemodynamic profile during laparoscopic cholecystectomy versus laparoscopic bariatric surgery: the impact of morbid obesity. M E J Anesth. 2007;19(1):51-60.
127.Deng X, Zhu T. Clinical comparison of propofol-remifentanil TCI with sevoflurane induction/maintenance anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. Pak J Med Sci. 2014; 30(5):1017-21.
128.Gravel NR, Searle NR, Taillefer J, Carrier M, Roy M, Gagnon L. Comparison of the hemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. Can J Anaesth. 1999;46(3):240-6.
129.Atım A, Kuyumcu M, Temür S, Özkan S, Gökben M. Comparison of the neuroendocrine and hemodynamic effects of two different anesthetic techniques under bispectral index monitorization. Gulhane Med J. 2012;54(1):14-22.
130.Ren L, Jing YL, Guang YL. Comparison of sevoflurane volatile induction/maintenance anaesthesia and propofol–remifentanil total intravenous anaesthesia for rigid bronchoscopy under spontaneous breathing for tracheal/bronchial foreign body removal in children. Eur J Anesth. 2010;27(11):930-4.
131.Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y. Safe intraabdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. Surgery. 1993;114(3):549-54.
132.Berg K, Wilhelm W, Grundmann U, Ladenburger A, Feifel G, Mertzlufft F. Laparoscopic cholecystectomy--effect of position changes and CO2 pneumoperitoneum on hemodynamic, respiratory and endocrinologic parameters. Zentralbl Chir. 1997;122(5):395-404.

133. Biswas TK, Pembroke A. Asystolic cardiac arrest during laparoscopic cholecystectomy. Anaesth Intensive Care. 1994;22:289-91.
134. Gautam B, Shrestha BR. Cardiac arrest during laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia: a study into four cases. Kathmandu Univ Med J. 2009;7:280-8.
135. Sabogal CEL, Viva DB. Cardiac arrest during laparoscopic cholecystectomy. Rev Colomb Anestesiol. 2013;41(04):298-301.
136. Bergesio R, Habre W, Lanteri C, Sly P. Changes in respiratory mechanics during abdominal laparoscopic surgery in children. Anaesth Intensive Care. 1999;27(3):245-8.
137. Cadi P, Guenoun T, Journois D, Chevallier JM, Diehl JL, Safran D. Pressure-controlled ventilation improves oxygenation during laparoscopic obesity surgery compared with volume-controlled ventilation. Brit J Anaesth. 2008;100(5):709–16.
138. Morgan GE, Mikhail MS, Michael J. Murray Anesthesia for Patients with Respiratory Disease. Clinical Anesthesiology. 2006;23:571-84.
139. Gupta SD, Pareek A, Ghose T, Sarkar UK, Mukherjee S, Goswami A, i sur. Management of Postoperative Hypoxaemia in Patients Following Upper Abdominal Laparoscopic Surgery. - A Comparative Study. Ind J Anaesth. 2008;52(2):185-90.
140. Frank SM, Shir Y, Raja SN, Fleisher LA, Beattie C. Core hypothermia and skin-surface temperature gradients: epidural versus general anesthesia and the effects of age. Anesthesiology. 1994;80:502–8.
141. Nguyen NT, Fleming NW, Singh A, Lee SJ, Goldman CD, Wolfe BM. Evaluation of core temperature during laparoscopic and open gastric bypass. Obes Surg. 2001;11:570–5.
142. Bessell JR, Karatassas A, Patterson JR, Jamieson GG, Maddern GJ. Hypothermia induced by laparoscopic insufflation. A randomized study in a pig model. Surg Endosc. 1995;9:791–6.
143. Berber E, String A, Garland A, Engle KL, Kim KM, Ituarte P, i sur. Intraoperative thermal regulation in patients undergoing laparoscopic vs open surgical procedures. Surg Endosc. 2001;15:281–5.

144.Kwak HJ, Min SK, Yi IK, Chang YJ, Kim JY. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on core body temperature during laparoscopic abdominal surgery. Korean J Anesthesiol. 2011;61(2):133–7.
145.Im UJ, Lee DJ, Kim MC, Lee JS, Lee SJ. Difference in core temperature in response to propofol-remifentanil anesthesia and sevoflurane-remifentanil anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2009;57:704–8.
146.Ayloo S, Roh Y, Choudhury N. Laparoscopic versus robot-assisted cholecystectomy: a retrospective cohort study. Int J Surg. 2014;12(10):1077-81.
147.Pan MX, Jiang ZS, Cheng Y, Xu XP, Zhang Z, Qin JS, i sur. Single-incision vs three-port laparoscopic cholecystectomy: prospective randomized study. World J Gastroenterol. 2013;19(3):394-8.
148.El-Awadi S, El-Nakeeb A, Youssef T, Fikry A, El-Hamed TMA, Ghazy H, i sur. Laparoscopic versus open cholecystectomy in cirrhotic patients: A prospective randomized study. Int J Surg. 2009;7(1):66-9.
149.Sakpal SV, Bindra SS, Chamberlain RS. Laparoscopic cholecystectomy conversion rates two decades later. JSLS. 2010;14(4):476-83.
150.Le VH, Smith DE, Johnson BL. Conversion of laparoscopic to open cholecystectomy in the current era of laparoscopic surgery. Am Surg. 2012;78(12):1392-5.
151.Capizzi FD, Fogli L, Brulatti M, Boschi S, Di Domenico M, Papa V, i sur. Conversion rate in laparoscopic cholecystectomy: evolution from 1993 and current state. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003 Apr;13(2):89-91.
152.Soper NJ, Barteau JA, Clayman RV, Ashley SW, Dunnegan DL. Comparison of early postoperative results for laparoscopic versus standard open cholecystectomy. Surg Gynecol Obstet. 1992;174(2):114-8.
153.McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B, King S. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. Can J Anaesth. 2004;51(9):886-91.
154.Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain. 2001;15;90(3):261-9.

155.Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, Minkowitz H, Cippolle M, Schuller R, i sur. Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. Anesth Analg. 2004;98(2):336-42.
156.Bisgaard T, Kehlet H, Rosenberg J. Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. Eur J Surg. 2001;167(2):84-96.
157.Jensen K, Kehlet H, Lund CM. Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51(4):464-71.
158.Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg. 1996;82(1):44-51.
159.Ure BM, Troidl H, Spangenberger W, Dietrich A, Lefering R, Neugebauer E. Pain after laparoscopic cholecystectomy. Intensity and localization of pain and analysis of predictors in preoperative symptoms and intraoperative events. Surg Endosc. 1994;8(2):90-6.
160.Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, Kouroukli IK, Georgiou LG, Bramis JP. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a placebo-controlled double-blind randomized trial of preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine 0.25%. Surg Endosc. 2005;19(11):1503-6.
161.Sarvestani AS, Amini S, Kalho M, Roshanravan R, Mohammadi M, Lebaschi AH. Intraperitoneal hydrocortisone for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. Saudi J Anaesth. 2013;7(1):14–7.
162.Pokkinen SM, Yli-Hankala A, Kalliomäki ML. The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58:980-5.
163.Shinn HK, Lee MH, Moon SY, Hwang S-II, Lee CH, Lim HK, i sur. Post-operative nausea and vomiting after gynecologic laparoscopic surgery: comparison between propofol and sevoflurane. Korean J Anesthesiol 2011;60(1):36-40.
164.Alexander JI. Pain after laparoscopy. Br J Anaesth. 1997;79:369-78.

165.Kandil TS, El Hefnawy E. Shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: factors affecting the incidence and severity. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010;20(8):677-82.
166.Iitomi T, Toriumi S, Kondo A, Akazawa T, Nakahara T. Incidence of nausea and vomiting after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. Masui. 1995;44(12):1627-31.
167.Tseng LH, Liou SC, Chang TC, Tsai SC, Soong YK, Wong SY. A randomized blinded study of the incidence of postoperative nausea and vomiting in women after major gynecologic laparoscopic surgery. J Minim Invasive Gynecol. 2006;13(5):413-7.
168.Erk G, Erdogan G, Sahin F, Taspinar V, Dikmen B. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparative evaluation—desflurane/sevoflurane vs. propofol. Middle East J Anaesthesiol. 2007;19(3):553-62.
169.Ræder J, Gupta A, Pedersen FM. Recovery characteristics of sevoflurane- or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1997;41(8):988-94.
170.Schmidt J, Fechner J, Fritsch B, Schmitz B, Carbon R, Rösch W, i sur. Propofol-remifentanil versus sevoflurane-remifentanil for anesthesia for pediatric procedures in infants, children and adolescents. Anaesthesist. 2001;50(10):757-66.
171.Lillemoe KD, Lin JW, Talamini MA, Yeo CJ, Snyder DS, Parker SD. Laparoscopic cholecystectomy as a "true" outpatient procedure: initial experience in 130 consecutive patients. J Gastrointest Surg. 1999;3(1):44-9.
172.Keulemans Y, Eshuis J, de Haes H, de Wit LT, Gouma DJ. Laparoscopic cholecystectomy: day-care versus clinical observation. Ann Surg. 1998;228(6):734-40.
173.Pan MX, Jiang ZS, Cheng Y, Xu XP, Zhang Z, Qin JS, i sur. Single-incision vs three-port laparoscopic cholecystectomy: prospective randomized study. World J Gastroenterol. 2013;19(3):394-8.

174. Struys MMRF, Somers AAL, Vand Den Eynde N, Herregods LLG, Dyzers D, Robays HM, i sur.Cost-reduction analysis of propofol versus sevoflurane: maintenance of anaesthesia for gynaecological surgery using bisprectral index. Eur J Anaesth. 2002;10:727-34.
175. Versichelen L, Struys M, Fonck K, RollynG. Cost comparison of propofol vs sevoflurane according to bis-monitored anesthesia. Anesth Analg. 1999;88(2S):p50S.

11.ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime	**TOMISLAV RUŽMAN**
Specijalizacija	Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje
Nacionalnost	Hrvat
Spol	Muški
Datum rođenja	17/07/1978.
Bračni status	Oženjen, otac dviju kćeri
Adresa	2 Crushrod Avenue Drogheda, Co Louth, Irska
Zaposlenje	Consultant Anaesthetist, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Unit, Our Lady of Lourdes Hospital, Drogheda, Co Louth, Irska
Mobitel	00 353 83 472 1223
Email	tomislav.ruzman@yahoo.ie
Skype ID	ruzman.tomislav

OBRAZOVANJE:

Osnovna škola Matije Petra Katančića Valpovo: 1986.-1993.
Opća gimnazija Srednje škole Valpovo: 1993.-1997.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu: 1997.-2003.
Specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja: 2005.-2009.
Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravsto, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku: 2009.-2012.

STRUČNA DJELATNOST:

1. Liječnik pripravnik Kliničke bolnice Osijek: 2003-2004.
2. Liječnik u Hitnoj medicinskoj pomoći Osječko-baranjske županije: 2004-2005.
3. Specijalizant anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja za potrebe Kliničkog bolničkog centra Osijek: 2005.-2009.
4. Specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u Kliničkom bolničkom centru Osijek: 2009.-2015.
5. Liječnik, honorarni suradnik u Hitnoj medicinskoj pomoći Osječko-baranjske županije: 2008.-2013.
6. Specijalist anesteziolog u timu za transplantaciju bubrega u Kliničkom bolničkom centru Osijek: 2011.-2015.
7. Asistent na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku: od 2008.
8. Senior Anaesthetic Registrar, University College Hospital Galway, Irska, 2015.-2016.
9. Locum Anaesthetic Registrar, Rotunda Hospital Dublin, Irska, 2016.
10. Senior Anaesthetic Registrar, Our Lady of Lourdes Hospital, Drogheda, Irska, 2016.
11. Consultant Anaesthestist, Our Lady of Lourdes Hospital, Drogheda, Irska, od 2016.

12. PRILOZI

12.1. Obrazloženje istraživanja za potencijalnoga sudionika u istraživanju

Istraživanje naslovljeno “Učinak sevoflurana na cerebralnu oksigenaciju u laparoskopskoj kirurgiji“ provodi Tomislav Ružman, dr. med. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnoga liječenja u svrhu izrade svoje disertacije.

Predstoji Vam kirurško odstranjenje žučnih kamenaca laparoskopskim putem u općoj anesteziji. Laparoskopija je manje invazivna kirurška metoda od klasične operacije žučnjaka, manje je bolna, kraće traje i zbog toga je i boravak u bolnici nakon operacije mnogo kraći. Kako bismo tijekom operacije razmaknuli trbušne organe, bolje prikazali žučnjak i kako bi se olakšao rad kirurgu s instrumentima unutar Vašeg trbuha, tijekom zahvata mora se upuhivati CO2. Upuhivanje plina u trbuh utječe na nekoliko organa i organskih sustava (kardiovaskularni sustav, dišni sustav, cirkulacijski sustav u mozgu, bubrege, crijeva…). Kod zdravih ljudi taj utjecaj ne bi trebao izazvati značajnije posljedice. Ipak, u starijih, osobito srčanih i plućnih bolesnika, utjecaj može biti značajan i dovesti do poremećaja u cirkulaciji, disanju te cirkulaciji u mozg. Za ovu operaciju svakako morate biti uspavani jednom od tehnika anestezije (bilo inhalacijom tj. udisanjem anestetika, bilo kontinuiranom primjenom anestetika u venu, ili kombinacijom tih tehnika).

Cilj je ovoga istraživanja pokazati kakav je utjecaj laparoskopske kirurške tehnike na cirkulaciju u mozgu te pokazati koja od dvije vrste anestezije (udisanje inhalacijskoga anestetika ili primjena anestetika u venu) bolje "čuva mozak".

Osim što je tijekom kirurškoga zahvata i anestezije dužnost anesteziologa da Vam osigura san, neosjetljivost i bezbolnost, zadaća mu je i nadziranje rada svih Vaših organa kako bi pravovremeno prepoznao poremećaje i liječio ih. Za te zahvate rabe se uobičajeni aparati za nadzor životnih funkcija koji su neinvazivni, odnosno njihovo je postavljanje bezbolno (EKG, mjerenje tlaka, mjerenje oksigenacije krvi, mjerenje CO2 u krvi, tlakova u dišnome sustavu…). Ako pristanete na sudjelovanje u ovome istraživanju, dodatno ćemo Vam (neinvazivno, tj. lijepljenjem na kožu) postaviti senzore kako bismo pratili još neke pokazatelje (dubinu anestezije i oksigenaciju krvi u mozgu). S obzirom na to da se radi o neinvazivnoj vrsti nadziranja

nekih funkcija u Vašem organizmu, komplikacije nisu moguće. Također, zbog sudjelovanja u ovome istraživanju ne možete biti izloženi mogućim dodatnim komplikacijama i rizicima, osim onih uobičajenih kao i kod svake opće anestezije, s kojima ste upoznati pri pregledu u anesteziološkoj ambulanti.

Prije, tijekom i nakon kirurškoga zahvata, anesteziolog će zabilježiti osnovne podatke o Vama i Vašim popratnim bolestima, zatim će mjeriti i bilježiti podatke o Vašim vitalnim funkcijama, o dubini anestezije, vrijednosti oksigenacije krvi u mozgu te podatke o disanju. Dobiveni podatci pohranit će se u statističku bazu koja će biti poznata i dostupna samo istraživaču. Ime i osobni podatci sudionika u istraživanju neće se objaviti ni u jednoj publikaciji ili izvještaju povezanom s navedenim istraživanjem. Svakoga sudionika istraživanja zamolit će se da potpiše pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Dakako, ako se nakon potpisivanja pristanka odlučite povući iz istraživanja, to možete učiniti bez ikakvih objašnjenja i posljedica.

Unaprijed zahvaljujem na Vašem sudjelovanju u predloženome istraživanju, koje će znatno pridonijeti medicinskoj znanosti i unaprjeđenju anesteziooloških tehnika i postupaka, ne samo kod laparoskopskih zahvata, nego i kod drugih zahvata.

U slučaju potrebe dodatnih informacija o samome istraživanju te potrebe dodatnoga razjašnjenja slobodno se obratite na broj telefona: 0916052067 ili na e-mail: tomislav1707@net.hr.

12.2. Informirani pristanak ispitanika

(pismena privola sudionika u istraživanju za sudjelovanje u istraživanju)

Ovim putem ja .....(IME I PREZIME TISKANIM SLOVIMA) dobrovoljno pristajem na sudjelovanje u istraživanju koje će provesti Tomislav Ružman, dr.med. Dobiveni rezultati u predloženome istraživanju naslovljenom „Učinak sevoflurana na cerebralnu oksigenaciju u laparoskopskoj kirurgiji“ koristit će se u svrhu izrade doktorskoga rada voditelja istraživanja, odnosno Tomislava Ružmana, dr.med.

Imao/la sam dovoljno vremena pročitati i razumjeti sve informacije o navedenome istraživanju. Na sva moja pitanja jasno mi je odgovoreno. Pristajem na anonimnost pohrane i obrade svojih podataka. Jasno mi je da se iz navedenoga istraživanja mogu povući u svakome trenutku bez bojazni o eventualnoj manjkavosti buduće zdravstvene skrbi.

Svojim potpisom i u svojoj slobodnoj volji dajem pristanak na sudjelovanje u istraživanju.

Vlastoručni potpis ispitanika:

Voditelj istraživanja:

Tomislav Ružman, dr. med.
spec.anesteziologije i intenzivnog liječenja

U Osijeku _____201….g.