

UTJECAJ POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE NA SISTEMSKI UPALNI ODGOVOR I POJAVU POSTOPERATIVNE KOGNITIVNE DISFUNKCIJE U STARIJIM BOLESNIKA NAKON OPERATIVNOG LIJEČENJA PRIJELOMA BEDRENE KOSTI

Kristek, Gordana

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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:152:225747>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Gordana Kristek

**UTJECAJ POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE NA SISTEMSKI UPALNI
ODGOVOR I POJAVU POSTOPERATIVNE KOGNITIVNE
DISFUNKCIJE U STARIJIH BOLESNIKA NAKON OPERATIVNOG
LIJEČENJA PRIJELOMA BEDRENE KOSTI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2018.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Gordana Kristek

**UTJECAJ POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE NA SISTEMSKI UPALNI
ODGOVOR I POJAVU POSTOPERATIVNE KOGNITIVNE
DISFUNKCIJE U STARIJIH BOLESNIKA NAKON OPERATIVNOG
LIJEČENJA PRIJELOMA BEDRENE KOSTI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2018.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.

Rad ima 71 list.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru doc. prim. dr. sc. Ivanu Radošu, dr. med., na pomoći i dragocjenim savjetima koje mi je nesebično pružao tijekom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem svojim suradnicima, Sonji Škiljić, dr. med., i Nenadu Neškoviću, dr. med., na velikoj pomoći i trudu prilikom provedbe istraživanja.

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

Hvala doc. dr. sc. Sanji Mandić, mag. med. biochem., i dr. sc. Vesni Horvat, mag. med. biochem., na iznimno stručnoj provedbi laboratorijskog dijela istraživanja, kao i prof. Kristini Kralik na svim vrijednim savjetima i sugestijama tijekom statističke obrade podataka.

Iznimnu zahvalu dugujem svom suprugu na strpljenju, brojnim savjetima i dobronamjnim kritikama kojima mi je pomogao tijekom pisanja ovoga doktorata, kao i svojoj djeci na vremenu koje sam provela izrađujući ovu disertaciju, a koje nisam provela s njima. Veliko hvala mojoj mami na nesebičnoj pomoći i potpori tijekom cijelog mog obrazovanja. Hvala svim mojim prijateljima koji su cijelo ovo vrijeme bili uz mene. Hvala vam što ste me uvijek podržavali i vjerovali u mene. Bez vas ne bi bilo ove disertacije.

„The important thing in science is not so much to obtain new facts as to discover new ways of thinking about them.“

Sir William Bragg (1862. – 1942.)

Sadržaj

1.	UVOD	1
1.1.	Kognitivne funkcije.....	1
1.2.	Postoperativna kognitivna disfunkcija	2
1.2.1.	<i>Incidencija POCD-a.....</i>	2
1.2.2.	<i>Psihometrijska ispitivanja.....</i>	3
1.3.	Rizični čimbenici za nastanak POCD-a	4
1.3.1.	<i>Čimbenici vezani uz kirurški zahvat i anesteziju.....</i>	4
1.3.2.	<i>Čimbenici vezani uz bolesnika</i>	5
1.4.	Etiologija i patogeneza POCD-a	6
1.5.	Diferencijalna dijagnoza POCD-a.....	8
1.6.	Prijelom bedrene kosti.....	9
2.	HIPOTEZA	11
3.	CILJ ISTRAŽIVANJA	12
4.	ISPITANICI I METODE	13
4.1.	Ustroj studije	13
4.2.	Ispitanici.....	14
4.3.	Postupak randomizacije	14
4.4.	Prijeoperacijska procjena bolesnika	15
4.5.	Anestezijska tehnika	15
4.6.	Pacijentom kontrolirana analgezija	19
4.7.	Laboratorijsko praćenje bolesnika	20
4.8.	Procjena kognitivnih funkcija bolesnika	20
4.9.	Procjena anksioznosti i depresije bolesnika	21
4.10.	Procjena intenziteta boli	21
4.11.	Nadzor bolesnika poslije operacije	21
4.12.	Statistička analiza.....	22
5.1.	Opća i klinička obilježja ispitanika	23
5.2.	Procjena kognitivnih funkcija (MMSE ljestvica).....	25
5.3.	Procjena utjecaja rizičnih čimbenika na pojavu POCD-a	27
5.4.	Procjena anksioznosti i depresije (HADS ljestvica)	29
5.5.	Procjena intenziteta boli (NRS skor).....	30
5.6.	Vrijednosti laboratorijskih parametara.....	31
5.7.	Procjena vitalnih parametara.....	37

5.8. Neželjeni učinci primijenjenih lijekova	41
5.9. Utjecaj prediktora (upalnih parametara) na kliničku sliku postoperativne kognitivne disfunkcije (POCD-a)	41
5.10. Uloga ispitivanih parametara u dijagnozi POCD-a.....	42
6. RASPRAVA	45
7. ZAKLJUČAK	52
8. SAŽETAK	53
9. SUMMARY	55
10. LITERATURA.....	57
11. ŽIVOTOPIS	68
12. PRILOZI	71

Popis korištenih kratica

ASA	Američko anesteziološko društvo (engl. <i>American Society of Anesthesiology</i>)
CRP	c-reaktivni protein
ECLIA	elektrokemiluminiscentni imunotest (engl. <i>electro-chemiluminescence immunoassay</i>)
GUK	glukoza u krvi
HADS	Bolnička ljestvica za anksioznost i depresiju (engl. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
ICD	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IL-1β	interleukin-1 β
IL-6	interleukin-6
KBC	Klinički bolnički centar
MAP	srednji arterijski tlak (engl. <i>mean arterial pressure</i>)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
MMSE	MMSE test (engl. <i>Mini-Mental State Examination</i>)
NRS	Numerička ocjenska ljestvica (engl. <i>Numerical Rating Scale</i>)
PCA	pacijentom kontrolirana analgezija (engl. <i>Patient-Controlled Analgesia</i>)
PCEA	pacijentom kontrolirana epiduralna analgezija (engl. <i>Patient-Controlled Epidural Analgesia</i>)
POCD	postoperativna kognitivna disfunkcija (engl. <i>Postoperative Cognitive Dysfunction</i>)
POD	postoperativni delirij (engl. <i>Postoperative Delirium</i>)
TNF-α	čimbenik nekroze tumora- α (engl. <i>tumor necrosis factor α</i>)

Popis tablica

Tablica 1.1. Potencijalni rizični čimbenici za nastanak POCD-a*	6
Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika	24
Tablica 5.2. Mjere sredine i raspršenja dobi, tjelesne mase i visine, trajanje zahvata, gubitka krvi i primljenih doza koncentriranih eritrocita u odnosu na vrstu analgezije	25
Tablica 5.3. Promjena MMSE skora po mjerenjima i vrsti analgezije	25
Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na vrstu analgezije	26
Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema pojavi POCD-a u odnosu na vrstu analgezije	27
Tablica 5.6.A Raspodjela ispitanika prema poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na razinu obrazovanja.....	27
Tablica 5.6.B Raspodjela ispitanika prema poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na razinu obrazovanja.....	28
Tablica 5.7. Vrijednosti rizičnih čimbenika prema kognitivnoj funkciji i vrsti analgezije	29
Tablica 5.8. Vrijednosti HADS ljestvice u odnosu na vrstu analgezije	29
Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika prema HADS ljestvici u odnosu na vrstu analgezije	30
Tablica 5.10. Vrijednosti NRS skora po mjerenjima i vrsti analgezije	31
Tablica 5.11. Promjena doze morfija i levobupivakaina tijekom 72 sata	31
Tablica 5.12.A Vrijednosti upalnih parametara u odnosu na vrstu analgezije i vrijeme praćenja.....	32
Tablica 5.12.B Vrijednosti upalnih parametara u odnosu na vrstu analgezije i vrijeme praćenja.....	33
Tablica 5.13. Vrijednosti parametara u odnosu na vrstu analgezije i vrijeme praćenja	34
Tablica 5.14. Vrijednosti upalnih parametara kod ispitanika koji su razvili i onih koji nisu razvili POCD unutar morfinske skupine	35
Tablica 5.15. Vrijednosti upalnih parametara kod ispitanika koji su razvili i onih koji nisu razvili POCD unutar levobupivakainske skupine.....	36
Tablica 5.16.A Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka i pulsa po mjerenjima i vrsti analgezije	37
Tablica 5.16.B Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka i pulsa po mjerenjima i vrsti analgezije	38
Tablica 5.17. Vrijednosti tjelesne temperature po mjerenjima i vrsti analgezije.....	38
Tablica 5.18. Vrijednosti tjelesne temperature po mjerenjima i vrsti analgezije.....	39

Tablica 5.19. Vrijednosti periferne saturacije kisikom i respiratorne frekvencije po mjerenjima i vrsti analgezije	40
Tablica 5.20. Prisutnost neželjenih učinaka primijenjenih lijekova u odnosu na vrstu analgezije	41
Tablica 5.21. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije klinička slika POCD-a (multivarijatna regresijska analiza – <i>backward</i>).....	42
Tablica 5.22. Parametri ROC krivulje promatranih parametara s obzirom na kliničku sliku POCD-a	43

Popis slika

Slika 1.1. Rendgenska snimka pertrohanterne frakture femura pacijentice uključene u studiju (snimljeno pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek u sklopu dijagnostičke obrade)	9
Slika 1.2. Rendgenska snimka proksimalnog okrajka bedrene kosti nakon učinjene intramedularne fiksacije (snimljeno pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek).....	10
Slika 4.1. Set za izvođenje kombinirane subarahnoidalno-epiduralne anestezije (<i>Portex Combined Spinal/Epidural Minipack with Lock Pencil Point Spinal Needle</i> , Smiths Medical ASD, Inc.) (autor: Gordana Kristek)	17
Slika 4.2. Radiološka provjera položaja epiduralnog katetera nakon primjene kontrasta (Omnipaque 350). Strelica označava distribuciju kontrasta u epiduralnom prostoru (snimljeno u operacijskoj dvorani Zavoda za traumatologiju KBC-a Osijek) (autor: Gordana Kristek)	18
Slika 4.3. Pumpa za provođenje pacijentom kontrolirane analgezije (CME BodyGuard 595) (autor: Gordana Kristek).....	19
Slika 5.1. Dijagram protoka ispitanika uključenih u istraživanje.....	23
Slika 5.2. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za IL-6 s obzirom na kliničku sliku POCD-a kod svih ispitanika	43
Slika 5.3. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za IL-6 s obzirom na kliničku sliku POCD-a kod ispitanika na morfinu	44
Slika 5.4. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za IL-6 s obzirom na kliničku sliku POCD-a kod ispitanika na levobupivakainu.....	44

1. UVOD

Postoperativna kognitivna disfunkcija (engl. *Postoperative Cognitive Dysfunction*, POCD) prepoznata je kao značajna komplikacija nakon operativnih zahvata, posebice u starijih bolesnika, koja pridonosi težem oporavku bolesnika, povećava morbiditet, mortalitet i troškove liječenja te mijenja kvalitetu života bolesnika (1,2,3). Unatoč brojnim istraživanjima na tom području, do danas ne postoji jednoznačno prihvaćena definicija POCD-a. Također, ne postoje jedinstveni dijagnostički kriteriji ni smjernice za njegovu prevenciju i liječenje. POCD se opisuje kao novonastalo oštećenje kognitivnih funkcija bolesnika koje nikada nije povezano s promjenama svijesti i koje se javlja nakon operativnog zahvata (4,5,6). Njegove su manifestacije suptilne i mnogostruke, ovisno o kognitivnim domenama koje su pogođene. Najčešća su oštećenja pamćenja i sposobnosti rješavanja intelektualnih zadataka (4,5). Zbog nedostatka očitih kliničkih simptoma, POCD često ostaje neprepoznat i za postavljanje dijagnoze zahtijeva primjenu specifičnih neuropsihologijskih testova prije i nakon operacije (4,5,6). Iako se najčešće radi o prolaznom oštećenju, neki bolesnici ostaju trajno oštećeni (7). Prema dosadašnjim literaturnim podacima POCD zahvaća sve dobne skupine s učestalošću većom u bolesnika starijih od 60 godina (8). Iako se može javiti nakon bilo kojeg operativnog zahvata, češće se javlja nakon kardijalnih, vaskularnih, traumatoloških i ortopedskih operacija, posebice nakon operativnog liječenja prijeloma kuka i bedrene kosti (7,9). Tema ovog istraživanja bila je POCD u starijih bolesnika nakon operativnog liječenja prijeloma proksimalnog okrajka bedrene kosti (lat. *fractura pertrochanterica femoris*).

1.1. Kognitivne funkcije

Kognitivne ili spoznajne funkcije intelektualni su procesi kojima primamo i obrađujemo informacije, postajemo svjesni nečega, percipiramo i razumijemo ideje. One nam omogućuju usvajanje znanja, analiziranje i procjenjivanje zbivanja oko sebe, primjereno reagiranje na različite podražaje, rješavanje problema i planiranje za budućnost. Kognitivne funkcije uključuju pamćenje (kratkotrajno i dugotrajno), pozornost, percepciju, logičko zaključivanje, obradu vidnih i slušnih informacija, orijentaciju, izvršne funkcije, jezik i govor (10). Brojne bolesti živčanog sustava (degenerativne demencije, moždani udar), kao i traumatska povreda mozga, primarno uzrokuju poremećaje kognitivnih funkcija, dok neke sistemske bolesti (hipertenzija, dijabetes, poremećaj jetrene i bubrežne funkcije) mogu dovesti do sekundarnih kognitivnih oštećenja (11). Starenjem dolazi do opadanja mnogih kognitivnih

funkcija, poput izvršnih funkcija, pamćenja, pozornosti, prostorne orijentacije, vidne percepcije i brzine obrade informacija (12).

1.2. Postoperativna kognitivna disfunkcija

Poremećaj kognitivnih funkcija bolesnika nakon operativnog zahvata prepoznat je još 1955. godine (13). Od tada do danas POCD je bio predmetom brojnih istraživanja što je rezultiralo porastom broja znanstvenih radova objavljenih na tu temu. Unatoč tome, i danas postoje brojne kontroverze oko POCD-a, od toga na koji način se postavlja dijagnoza, kada se točno javlja nakon operativnog zahvata i koliko traje do njezinih preciznih implikacija za pacijente. Do danas ne postoji univerzalno prihvaćena definicija POCD-a niti je POCD uvršten u Međunarodnu klasifikaciju bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB) (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD). U istraživanjima provedenim u proteklih pet godina POCD se opisuje kao suptilno oštećenje kognitivnih funkcija bolesnika koje se otkriva lošijim rezultatom kognitivnog testiranja nakon operativnog zahvata u odnosu na rezultat prije operacije (14). To znači da se dijagnoza POCD-a postavlja psihometrijskim testiranjem bolesnika prije i poslije operacije što se obično ne primjenjuje u svakodnevnom kliničkom radu, osim u istraživačke svrhe. Zbog toga postoperativni kognitivni poremećaj često ostaje neprepoznat. POCD može zahvatiti široki spektar kognitivnih funkcija (pamćenje, pozornost, percepciju, logičko zaključivanje, brzinu obrade informacija, izvršne funkcije, jezik i govor). Klinička manifestacija raznolika je i ovisi o tome koje su kognitivne domene oštećene (15). Najčešće se prvo uočava oštećenje pamćenja, a u mnogim slučajevima postoperativni kognitivni poremećaj otkrije se tek kada sam bolesnik ili članovi njegove obitelji primijete poteškoće u obavljanju uobičajenih aktivnosti kod kuće ili na poslu (16,17).

POCD ima klinički i socijalni značaj jer povećava morbiditet, mortalitet i troškove liječenja, smanjuje radnu sposobnost i mijenja kvalitetu života bolesnika te ih čini ovisnima o tuđoj pomoći (1,2,3). Broj operacija diljem svijeta približava se brojcima od 250 milijuna godišnje, uz porast broja starijih bolesnika (18), što znači da bi liječenje i prevencija POCD-a trebali zauzeti značajno mjesto u postoperativnoj skrbi bolesnika starijih od 60 godina.

1.2.1. Incidencija POCD-a

Incidencija POCD-a značajno varira između pojedinih studija. Taj je raspon uvjetovan većim brojem čimbenika od kojih su najvažniji različito vrijeme testiranja nakon operacije, nepostojanje standardne metodologije za utvrđivanje POCD-a, osjetljivost neuropsiholoških

testova koji su korišteni, različito statističko interpretiranje što je kognitivno oštećenje i promatrana populacija. U velikoj nekardijalnoj kirurgiji (ISPOCD studija – *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*) utvrđena je incidencija kognitivnog poremećaja od 25,8 % sedam dana te 9,9 % tri mjeseca nakon operativnog zahvata kod bolesnika starijih od 60 godina (7). Druga velika studija navodi incidenciju POCD-a nakon velikih nekardiokirurških zahvata od 41,4 % prilikom otpusta iz bolnice i 12,7 % tri mjeseca nakon operativnog zahvata kod bolesnika starih 60 i više godina (19). Obje studije dokazale su veću incidenciju POCD-a kod bolesnika starijih od 60 godina u odnosu na mlađe dobne skupine.

1.2.2. Psihometrijska ispitivanja

Postoperativni kognitivni poremećaj otkriva se psihometrijskim testiranjem bolesnika prije i poslije operativnog zahvata. Međutim, do danas ne postoje formalni kriteriji za postavljanje dijagnoze POCD-a, nije definirano optimalno vrijeme testiranja poslije operacije ni optimalan test. Šire je prihvaćeno da je bolje upotrijebiti više testova istovremeno da bi se procijenile različite kognitivne domene poput pamćenja, koncentracije, orijentacije, matematičkih i izvršnih funkcija (4,5,6). Tako se povećava vjerojatnost otkrivanja kognitivnog poremećaja, ali se produžava vrijeme testiranja i zamaraju bolesnici. Dugotrajno testiranje dovodi do pada koncentracije, vizualnog deficita i utječe na psihomotornu funkciju što sve zajedno utječe na rezultate testiranja (20). Aktualni testovi obično obuhvaćaju više kognitivnih domena, no njihov su problem ograničena osjetljivost i specifičnost, kao i to da neki testovi ne otkrivaju blaži poremećaj kognitivnih funkcija bolesnika (20,21).

Sljedeći problem način je interpretiranja testova korištenih za procjenu kognitivnih funkcija i postavljanje dijagnoze POCD-a. U većini studija POCD je definiran kao odstupanje kontrolnog testiranja za više od 20 % ili jedne standardne devijacije u odnosu na vrijednost prijeoperacijskog testiranja. To se može odnositi na ukupan zbroj kognitivnog testiranja ili na pad u jednoj kognitivnoj domeni jer do danas nisu definirani kriteriji za postavljanje dijagnoze POCD-a (20).

Također, do danas nije definirano optimalno vrijeme testiranja poslije operacije. U prethodnim studijama testiranja su vršena od prvog postoperativnog dana do pet godina nakon operacije. Termin rani POCD korišten je za opisivanje opadanja kognitivnih funkcija unutar jednog tjedna nakon operacije, intermedijski unutar tri mjeseca i dugotrajan ili kasni godinu do dvije nakon operacije (20). Međutim, točan značaj otkrivanja POCD-a u tim različitim vremenskim točkama nije jasan. Razdoblje u kojem dijagnoza POCD-a nema klinički značaj

nije određeno niti su neke studije dokazale ili osporile važnost provođenja testiranja u određeno vrijeme nakon operacije (6,20).

Izbor testova između studija značajno se razlikuje. Velik broj autora odlučuje se za MMSE (engl. *Mini-Mental State Examination*) koji je jednostavan za primjenu i koji se uz osjetljivost od 87 % i specifičnost od 82 % smatra prikladnim za procjenu kognitivnih funkcija u bolničkim uvjetima (22). Kao nedostatak testa navodi se nedovoljna osjetljivost za otkrivanje blage demencije (23).

1.3. Rizični čimbenici za nastanak POCD-a

Dosadašnja istraživanja nastojala su identificirati potencijalne rizične čimbenike za nastanak POCD-a. Navode se čimbenici vezani uz kirurški zahvat i uz anesteziju te čimbenici vezani uz bolesnika (Tablica 1.1.). Za istraživački rad važno je poznavati i uzeti u obzir potencijalne čimbenike rizika prilikom izrade dizajna studije.

1.3.1. Čimbenici vezani uz kirurški zahvat i anesteziju

Kardiokirurški i veliki ortopedski zahvati prepoznati su kao operacije s relativno visokom incidencijom POCD-a (20,25,26). Visoka učestalost POCD-a u kardiokirurgiji pripisuje se mikroembolijskim događajima tijekom upotrebe izvantjelesnog krvotoka (26). Ti mikroembolusi mogu uzrokovati fokalne cerebralne infarkte što dovodi do postoperativnog kognitivnog oštećenja (27,28,29). Također je zabilježeno da su masni embolusi važan čimbenik koji dovodi do postoperativnog kognitivnog poremećaja čime bi se mogla objasniti veća incidencija POCD-a nakon velikih ortopedskih i traumatoloških zahvata (30,31). Veći rizik za pojavu POCD-a postoji nakon velikih, invazivnih i dugotrajnih operativnih zahvata u usporedbi s manje invazivnim i kraćim operacijama (32). Kao rizični čimbenici vezani uz operativni zahvat navode se još i intraoperativne i postoperativne komplikacije (intraoperativno krvarenje, perioperativno transfuzijsko liječenje, hipotenzija, hipoksija, postoperativne infekcije) te sljedeća operacija kod istog pacijenta (7,15,16).

Mogućnost da bi opća anestezija, zbog toksičnih učinaka anestetika na središnji živčani sustav, mogla dovesti do moždanog oštećenja koje bi bilo odgovorno za nastanak POCD-a rezultirala je pretpostavkom da bi regionalna ili neuroaksijalna (spinalna i epiduralna) anestezija mogla djelovati protektivno i prevenirati pojavu kognitivnog poremećaja poslije operacije. To je potaknulo niz istraživanja u tom smjeru koja daju oprečne rezultate. Klinička studija u koju je bilo uključeno 438 pacijenata nije potvrdila značajnu razliku u učestalosti POCD-a nakon opće ili regionalne anestezije u osoba starijih od 60

godina u velikoj nekardijalnoj kirurgiji tri mjeseca poslije operacije na temelju čega bi se dalo pretpostaviti da vrsta anestezije nema utjecaj na pojavu POCD-a (33). Međutim, isti autori zaključuju da regionalna anestezija može smanjiti mortalitet i pojavu ranog POCD-a u ispitivanoj populaciji (33).

Nadalje, dok pojedini autori navode veću učestalost POCD-a u spinalnoj anesteziji uz primjenu sedacije (34), drugi ističu kako sedacija ne povećava učestalost kognitivnog poremećaja nakon operativnih zahvata učinjenih u spinalnoj anesteziji (35). Nekoliko studija uspoređivalo je učestalost POCD-a nakon različitih tehnika opće anestezije, inhalacijske i intravenske, te su uočene niže vrijednosti kognitivnog testiranja u skupini bolesnika koja je primila opću inhalacijsku u usporedbi sa skupinom koja je primila opću intravensku anesteziju (36,37). S druge strane, kritička analiza neuroprotektivnih učinaka intravenske anestezije navodi da dosadašnje studije ne daju uvjerljive rezultate i sugerira da intravenski anestetici mogu imati i neuroprotektivni i neurotoksični učinak (38). Sve te studije imaju svoja ograničenja koja su uglavnom vezana uz samu metodologiju (izbor psihometrijskih testova, vrijeme provođenja testiranja, definicija POCD-a, ispitivana populacija) te zahtijevaju potvrdu novih kliničkih istraživanja.

Kao potencijalni rizični čimbenici vezani uz anesteziju također se navode dugo trajanje anestezije, primjena dugodjelujućih anestetika, hipotenzija, hipoksija i respiratorne komplikacije (7,16). Iako bi hipotenzija s posljedičnom hipoperfuzijom i hipoksijom mozga mogla biti potencijalni mehanizam koji dovodi do cerebralne ishemije i posljedičnog POCD-a, dosadašnja istraživanja nisu potvrdila povezanost između nižih vrijednosti arterijskog tlaka i kognitivnog poremećaja poslije operativnih zahvata kod starijih bolesnika (7,39). Međutim, mjerenjem regionalne moždane saturacije kisikom uz pomoć cerebralne oksimetrije mogla bi se predvidjeti pojava POCD-a u kardijalnoj (40) i nekardijalnoj kirurgiji što može biti korisno u određenim slučajevima (41,42).

1.3.2. Čimbenici vezani uz bolesnika

Visoka životna dob smatra se glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak POCD-a (4,5,6,7,11,19). Kao potencijalni razlozi za češću pojavu POCD-a u starijoj populaciji navode se smanjenje moždanog volumena, povećana propusnost krvno-moždane barijere, slabija neurogeneza, manja kognitivna rezerva, povećana vjerojatnost upale i cerebrovaskularna bolest (43). Drugi čimbenici rizika za nastanak POCD-a uključuju kognitivni poremećaj prije operacije, nisku razinu obrazovanja, srčanu, jetrenu i bubrežnu bolest, sistemsku upalu, muški

spol, genetički polimorfizam, bol, dulji boravak u bolnici, hiperglikemiju, ASA status > II i alkoholizam (4,7,19,44).

Tablica 1.1. Potencijalni rizični čimbenici za nastanak POCD-a*

	Rizični čimbenici
Kirurški zahvat	• ekstenzivni kirurški zahvati • dugotrajni zahvati • intraoperativne i postoperativne komplikacije • druga operacija
Anestezija	• vrsta anestezije (opća, regionalna) • dugotrajna anestezija • upotreba dugodjelujućih anestetika • hipoksija i hipoperfuzija • intraoperativne i postoperativne komplikacije
Bolesnik	• visoka životna dob • prethodne moždane, srčane, žilne bolesti • bubrežne i jetrene bolesti • kognitivni poremećaj prije operacije • niska razina obrazovanja • alkoholizam u anamnezi • kronična upotreba benzodiazepina • ASA** status > 2 • muški spol • genetska predispozicija

*Postoperative Cognitive Dysfunction; ** American Society of Anesthesiology (autor: Gordana Kristek)

1.4. Etiologija i patogeneza POCD-a

Unatoč brojnim istraživanjima etiologija POCD-a do danas ostaje nepoznata. U literaturi se navodi širok spektar potencijalnih uzroka POCD-a koji uključuje neadekvatnu i nefiziološku cerebralnu perfuziju, cerebralne mikroembolizacije, sistemski upalni odgovor, genetsku predispoziciju, hipertermiju nakon primjene izvantjelesnog krvotoka (4,5,16). Iako su dosadašnja istraživanja pokazala da bi upalni proces unutar mozga, točnije unutar

hipokampusa, mogao imati ključnu ulogu u patogenezi POCD-a kod ljudi i životinja (45,46,47), sam patofiziološki mehanizam nastanka postoperativnog kognitivnog poremećaja ostaje nepoznat.

Mnoge studije navode sistemski upalni odgovor kao mogući etiološki čimbenik koji dovodi do kognitivnih poremećaja poslije operativnog zahvata čime bi se mogla objasniti veća učestalost POCD-a nakon ekstenzivnih i dugotrajnih zahvata (48,49). Trauma tkiva za vrijeme operativnog zahvata i bol potiču razvoj sistemskog upalnog odgovora i produkciju citokina, a ti upalni medijatori mogu interferirati s cerebralnom funkcijom na različite načine. Jedan od načina je da propagacijom kroz krvno-moždanu barijeru ulaze u središnji živčani sustav gdje aktiviraju stanice mikroglije i potiču ih na proizvodnju upalnih medijatora i neurotoksičnih čimbenika. Rezultat je toga centralno upalno stanje (50). Ta uloga posebice se pripisuje proupalnim citokinima, kao što su čimbenik nekroze tumora- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) i interleukin-6 (IL-6) (51,52). Koncentracija IL-6 povećana je u krvi bolesnika nakon svih operativnih zahvata. Smatra se da su vrlo jaki stimulatori sinteze i lučenja IL-6, IL-1 β i TNF- α , stoga je moguće da IL-6 posreduje i neke njihove učinke (51,52,53). Metaanaliza je pokazala da razina IL-6 u plazmi bolesnika može poslužiti kao marker u prevenciji i liječenju POCD-a (54).

U skladu s tim dalo bi se pretpostaviti da ako sistemski upalni odgovor ima ulogu u patogenezi POCD-a, njegova supresija mogla bi rezultirati nižom incidencijom ili barem blažim oblikom kognitivnog oštećenja bolesnika. Brojne studije uspoređuju utjecaj opće i regionalne anestezije na sistemski upalni odgovor i pojavu POCD-a (55,56,57). Međutim, nedostaju studije koje uspoređuju utjecaj postoperativno primijenjenih analgetika na jednake parametre uz primjenu jednake anestezijske tehnike. Imunosupresivni i protuupalni učinci opioda i lokalnih anestetika poznati su i dokazani na životinjskim modelima (58). Morfij suprimira funkciju neutrofila, u studijama *in vivo* inhibira proliferaciju i diferencijaciju makrofaga (59), sintezu i otpuštanje specifičnih citokina (60), smanjuje NK staničnu aktivnost te aktivnost limfocita T i B (61). Postoje jasni dokazi, *in vitro* i *in vivo*, da lokalni anestetici imaju protuupalni učinak (62). Pri tome se najvažnijim čini njihovo imunomodulacijsko djelovanje na granulocite, monocite i makrofage te supresija otpuštanja specifičnih upalnih posrednika (60,62). Također, dokazana je jača supresija upalnog odgovora tijekom spinalne nego tijekom opće anestezije (63).

Nedavne studije pokazale su da i postoperativna bol doprinosi kognitivnoj disfunkciji bolesnika (64,65,66). Upravo je zbrinjavanje postoperativne boli najveći problem nakon operativnog liječenja prijeloma bedrene kosti u starijih bolesnika zbog pratećih komorbiditeta

te fizioloških promjena koje prate sam proces starenja što sve zajedno mijenja farmakodinamiku i farmakokinetiku primijenjenih lijekova (67,68,69). Regionalna analgezija pokazala se u dosadašnjim ispitivanjima superiorna u odnosu na sistemsku analgeziju jer dovodi do bolje kontrole boli uz manje nuspojave (opstipacija, mučnina, povraćanje, sedacija) (68-71). Međutim, nedostaju studije koje uspoređuju njihov utjecaj na sistemski upalni odgovor i serumsku razinu upalnih medijatora te posljedičnu pojavu POCD-a u starijih bolesnika.

Kako bi se doprinijelo proučavanju patofizioloških mehanizama koji dovode do postoperativne kognitivne disfunkcije, cilj ovog istraživanja bio je usporediti učinke postoperativno primijenjenih analgetika, epiduralno primijenjenog levobupivakaina i intravenski primijenjenog morfina, na sistemski upalni odgovor i koncentraciju IL-6 u plazmi bolesnika te utvrditi je li intenzitet upalnog odgovora povezan s pojavom POCD-a u starijih bolesnika nakon operativnog liječenja prijeloma bedrene kosti. Također, namjera je bila ispitati koja je tehnika postoperativne analgezije bolja u liječenju akutne postoperativne boli u ispitivanoj populaciji.

1.5. Diferencijalna dijagnoza POCD-a

U kliničkoj praksi POCD se često poistovjećuje s demencijom i s akutnim postoperativnim delirijem (POD). POD je česta pojava poslije kirurških zahvata i definira se kao akutna promjena u mentalnom stanju bolesnika karakterizirana oštećenjem kognitivnih funkcija (pozornosti, orijentacije, pamćenja i organizacijskih sposobnosti), dezorganizacijom mišljenja, promjenama svijesti i percepcije te utjecajem na ciklus spavanja i budnosti. Poremećaj svijesti može biti kvalitativan (dezorijentacija u vremenu i prostoru te prema osobama) ili kvantitativan (sommolencija i sopor). Često su prisutne obmane osjetila u vidu iluzija i halucinacija, poremećaji psihomotorike (hiperaktivnost, izvođenje nesvršishodnih pokreta) i emocionalni poremećaji u vidu anksioznosti, razdražljivosti i euforije. Također, delirij je često praćen vegetativnim simptomima poput tahikardije, znojenja, crvenila lica i dilatacije zjenica. Akutni POD obično se javlja od prvog do sedmog dana poslije operacije (vrhunac učestalosti drugog postoperativnog dana) i češći je kod starijih pacijenata. Delirij je više psihijatrijski nego neurokognitivni poremećaj, najčešće je reverzibilan i smiruje se uz primjenu psihijatrijske terapije. Dijagnoza delirija klinička je i temelji se na anamnezi, opservaciji ponašanja i kognitivnoj procjeni (CAM, Nu-DESC ocjenke ljestvice) (16,72).

Demencija je kronična, progresivna, ireverzibilna bolest koja većinom zahvaća starije osobe te je prisutna i prije operativnog zahvata i anestezije. Njezino je glavno obilježje

poremećaj pamćenja. Često ju prati poremećaj apstraktnog mišljenja i prosudbe, uz poremećaj izvršnih funkcija (afazija, apraksija, agnozija) i promjene osobnosti. Dijagnoza se postavlja klinički i potvrđuje primjenom neuropsihologijskih testova. Bolest ima lošu prognozu (16,72).

1.6. Prijelom bedrene kosti

Prijelomi proksimalnog okrajka bedrene kosti dijele se na prijelome vrata, trohanterne regije i subtrohanterne prijelome, koji se dalje dijele na stabilne i nestabilne. Pertrohanterna fraktura prijelom je u trohanternoj regiji, a ako prijelomna pukotina zahvaća oba trohantera, govorimo o intertrohanternom prijelomu (Slika 1.1.) (73). Takvi prijelomi čine 15 % svih prijeloma lokomotornog sustava, a 4/5 povrijeđenih stariji su od 60 godina.



Slika 1.1. Rendgenska snimka pertrohanterne frakture femura pacijentice uključene u studiju (snimljeno pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek u sklopu dijagnostičke obrade)

Ženska populacija dva je do četiri puta češće pogođena pertrohanternim prijelomom. Uzrok tome su osteoporotične promjene kao i oslabljeni zaštitni mehanizmi (mišićna kontrakcija, refleksni odgovor gornjih ekstremiteta i trupa) pri padu. Liječenje je uglavnom operativno, osim u slučaju relativnih ili apsolutnih kontraindikacija za operativni zahvat kada

se pribjegava konzervativnim metodama (Slika 1.2.). Ti prijelomi u osoba starijih od 60 godina velik su zdravstveni problem jer su kod njih često prisutni udruženi komorbiditeti više organskih sustava. Trauma aktualizira i pogoršava postojeća patološka stanja što za posljedicu ima visoku stopu smrtnosti. S obzirom na demografske promjene i starenje populacije, povećava se i broj bolesnika s takvim ozljedama što nameće potrebu stalnog usavršavanja i unapređivanja cjelokupne perioperativne skrbi takvih bolesnika (73,74,75).

Prema podacima Ujedinjenih naroda između 2015. i 2030. godine u svijetu se predviđa porast broja osoba u dobi od 60 i više godina za 56 % što bi značilo porast s 901 milijun na 1,4 milijarde, a do 2050. godine taj bi broj mogao dosegnuti gotovo 2,1 milijardu (76). S obzirom na sve dosad iznesene spoznaje jasno je da prevencija bolesti i ozljeda u osoba starijih od 60 godina postaje imperativ da bi se ublažile ekonomske i socijalne posljedice takvih stanja i poboljšala kvaliteta njihova života.



Slika 1.2. Rendgenska snimka proksimalnog okrajka bedrene kosti nakon učinjene intramedularne fiksacije (snimljeno pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek)

2. HIPOTEZA

Epiduralno primijenjen levobupivakain u svrhu postoperativne analgezije u usporedbi s intravenski primijenjenim morfinom dovodi do bolje kontrole boli, jače supresije sistemskog upalnog odgovora i proizvodnje upalnih medijatora te posljedično manje učestalosti postoperativne kognitivne disfunkcije i bržeg oporavka starijih bolesnika nakon operativnog liječenja prijeloma bedrene kosti.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su istraživanja bili:

- ispitati kolika je učestalost nastanka POCD-a u starijih bolesnika nakon operativnog liječenja prijeloma proksimalnog okrajka bedrene kosti u spinalnoj anesteziji
- ispitati koji je oblik analgezije (sistemska opioidna ili epiduralna neopoidna) učinkovitiji u liječenju akutne postoperativne boli nakon operacije prijeloma bedrene kosti
- ispitati utjecaj postoperativno primijenjenih analgetika, morfina i levobupivakaina, na učestalost nastanka POCD-a u istih bolesnika
- ispitati i usporediti utjecaj postoperativno primijenjenih analgetika na upalni odgovor i serumsku razinu upalnih biljega
- ispitati postoji li povezanost između intenziteta upalnog odgovora i pojave POCD-a u tih bolesnika te može li se primjenom odgovarajućeg analgetika i određene analgetske tehnike smanjiti njegova učestalost.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno na Klinici za kirurgiju, na Zavodu za traumatologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od lipnja 2014. do rujna 2017. godine. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek i Medicinskog fakulteta Osijek i ustrojena je kao prospektivni randomizirani kontrolirani pokus. Poštujući uključne i isključne kriterije za sudjelovanje u istraživanju, istraživanje je provedeno na 70 bolesnika starosne dobi 65 i više godina koji su podvrgnuti operativnom zahvatu zbog traumatskog prijeloma proksimalnog okrajka bedrene kosti. Svi ispitanici primili su jednaku vrstu anestezije i jedan od dvaju oblika postoperativne analgezije tako da su podijeljeni u dvije grupe (po 35 ispitanika), ovisno o tome koji su oblik postoperativne analgezije primili. Randomizacija je provedena izvlačenjem omotnice u kojoj je bio naveden jedan ili drugi oblik postoperativne analgezije.

U istraživanje su uključeni bolesnici starosne dobi 65 i više godina, bolesnici koji su u prijeoperacijskoj procjeni anesteziologa dobili odobrenje za operativni zahvat u regionalnoj anesteziji te su u skladu s ASA klasifikacijom Američkog anesteziološkog društva (engl. *American Society of Anesthesiology*) procijenjeni kao ASA I – ASA III te bolesnici koji pristali sudjelovati u studiji i potpisali su informirani pristanak.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji nisu pristali sudjelovati u istraživanju, bolesnici koji su procijenjeni kao ASA IV i iznad IV, bolesnici mlađi od 65 godina, bolesnici s anamnezom demencije, shizofrenije, Parkinsonove bolesti i cerebrovaskularnog infarkta, bolesnici koji su istovremeno imali ozljedu glave, bolesnici koji su uzimali opioide i benzodiazepine duže od mjesec dana prije operacije, bolesnici s anamnezom alkoholizma, bolesnici s teškom jetrenom bolesti (klasa C prema Child-Pughovoj klasifikaciji) i teškom bubrežnom bolesti koja je zahtijevala hemodijalizu, bolesnici čiji je rezultat početnog MMSE ispitivanja (engl. *Mini-Mental State Examination*) bio ispod 17, bolesnici s teškoćama u komunikaciji (teže oštećenje sluha, vida i govora) te bolesnici kod kojih je utvrđeno postojanje bilo koje kontraindikacije za primjenu spinalne anestezije te jednog ili drugog oblika postoperativne analgezije (poremećaji koagulacije, kožna infekcija u području izvođenja anestezije, teška aortalna ili mitralna stenoza, preosjetljivost na lijekove koji su se namjeravali primijeniti).

ASA klasifikacija jest klasifikacija Američkog anesteziološkog društva za procjenu operacijskog rizika. ASA I zdrav je pacijent koji nema sistemske bolesti nego lokalizirani

patološki proces. ASA II bolesnik je s blagom sistemskom bolešću bez funkcionalnih ograničenja. ASA III bolesnik je s umjerenom do teškom sistemskom bolešću koja dovodi do određenih funkcionalnih ograničenja. ASA IV bolesnik je s teškom sistemskom bolešću koja stalno ugrožava život i ograničava životne funkcije. ASA V moribundus je bolesnik s malom vjerojatnošću za preživljavanje s operacijom ili bez operacije. ASA VI bolesnik je kojemu je utvrđena moždana smrt i predviđeno je uzimanje organa za transplantaciju (77).

4.2. Ispitanici

Od lipnja 2014. do rujna 2017. godine ukupno je procijenjeno 156 bolesnika od kojih je 86 zadovoljilo uključne kriterije, te su uključeni u istraživanje. Tijekom provođenja istraživanja 16 od 86 bolesnika isključeno je iz istraživanja, tako da je istraživanje završilo 70 bolesnika. Svih 70 bolesnika operirano je jednakom operacijskom tehnikom (intramedularna fiksacija) i svi su primili jednaku vrstu anestezije, subarahnoidalnu ili spinalnu anesteziju. Ovisno o tome koji su oblik postoperativne analgezije primili, podijeljeni su u dvije skupine po 35 bolesnika. Prvu skupinu (morfinsku ili PCA skupinu) činili su bolesnici kod kojih je primijenjena spinalna anestezija te postoperativna pacijentom kontrolirana intravenska analgezija morfinom (engl. *Patient-Controlled Analgesia*, PCA) putem posebno dizajnirane pumpe (PCA pumpa). Drugu skupinu (levobupivakainsku ili PCEA skupinu) činili su bolesnici kod kojih je primijenjena spinalna anestezija uz postavljanje epiduralnog katetera u svrhu postoperativne pacijentom kontrolirane epiduralne analgezije (engl. *Patient-Controlled Epidural Analgesia*, PCEA) lokalnim anestetikom (levobupivakain 0,125 %) putem PCA pumpe. Za uočavanje srednjeg efekta u razlici numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina ispitanika, uz razinu značajnosti od 0,05; snagu 0,8 i veličinu efekta 0,7; minimalna potrebna veličina uzorka bila je 34 ispitanika po skupini, tj. ukupno 68 ispitanika (G*Power, ver. 3.1.2, Franz Faul, Universität Kiel, Germany).

4.3. Postupak randomizacije

Uvrštavanje bolesnika u pojedinu skupinu izvršeno je slučajnim odabirom (randomizacijom). Prije početka istraživanja liječnik, specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, koji je proveo istraživanje (u daljnjem tekstu istraživač) ispisao je 35 omotnica s jednim i 35 omotnica s drugim oblikom postoperativne analgezije koji se namjeravao primijeniti. Omotnice su zatvorene, izmiješane i pohranjene u „šešir“ iz kojega su ih izvlačili bolesnici koji su pristali sudjelovati u istraživanju, u prostoru za prijeoperacijsku pripremu, prije odlaska bolesnika u operacijsku dvoranu. Otvaranjem omotnice istraživač je

doznao koji će oblik postoperativne analgezije primijeniti kod tog bolesnika. Ako je tijekom provođenja istraživanja došlo do isključivanja bolesnika iz istraživanja, nadomještena je omoćnica s oblikom postoperativne analgezije koju je taj bolesnik primao. Istraživač nije bio uključen u prikupljanje podataka niti je imao uvid u rezultate procjene kognitivnih funkcija, anksioznosti i depresije ni za jednoga bolesnika, osim inicijalne procjene. Liječnici koji su sudjelovali u procjeni kognitivnog statusa te anksioznosti i depresije bolesnika poslije operacije nisu imali uvid u podatak u koju je skupinu randomizacijom uvršten bolesnik.

4.4. Prijeoperacijska procjena bolesnika

Na dan operacije, nakon dolaska bolesnika u prostor za prijeoperacijsku pripremu, svakog bolesnika pregledao je istraživač koji je na osnovi pregleda bolesnika i njegove medicinske dokumentacije utvrdio je li bolesnik zadovoljio definirane uključne i isključne kriterije za uključivanje u istraživanje. Ako su kriteriji za uključivanje bili zadovoljeni, detaljno i na pacijentu razumljiv način bili su mu izloženi način, svrha, rizici i komplikacije izvođenja istraživanja usmeno i u pisanom obliku te je bolesnik potpisao informirani pristanak. U sklopu pregleda istraživač je izvršio prijeoperacijsku, inicijalnu procjenu kognitivnih funkcija bolesnika upotrebom MMSE upitnika (engl. *Mini-Mental State Examination*) te procjenu anksioznosti i depresije bolesnika upotrebom Bolničke ljestvice za anksioznost i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). Svakom bolesniku izmjereni su krvni tlak i srčana frekvencija te je postavljena intravenska kanila s infuzijom. Pacijent je tada izvukao omoćnicu, a istraživač je otvaranjem omoćnice doznao koji će oblik postoperativne analgezije primijeniti kod tog bolesnika.

4.5. Anestezijska tehnika

U operacijskoj dvorani prije izvođenja anestezije svakom je bolesniku postavljen standardni, neinvazivni monitoring za nadzor krvnog tlaka, srčane frekvencije i periferne saturacije krvi kisikom. Obje grupe bolesnika 30 minuta prije početka operacije primile su jednu dozu cefalosporina prve generacije (*Cefazolin Sandoz*, 1g intravenski) u svrhu antimikrobne profilakse te druge dvije doze postoperativno u razmaku od osam sati.

U prvoj skupini bolesnika primijenjena je spinalna anestezija. Spinalna anestezija tehnika je regionalne anestezije koja s epiduralnom anestezijom pripada u skupinu tzv. neuroaksijalnih blokova kod kojih se lijekovima blokira prijenos bolnih podražaja na razini leđne moždine. Pogodna je za operacije koje se izvode u području tijela ispod pupka (kuk, bedrena kost, koljeno, potkoljenica, gležanj, stopalo). Pruža izvrsnu analgeziju za vrijeme

operacije i u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju. Njezine su prednosti u odnosu na opću anesteziju očuvana respiracijska i bolja kardiovaskularna funkcija bolesnika uz smanjeno krvarenje i manju učestalost tromboembolijskih incidenata. Time se smanjuju postoperativni morbiditet i mortalitet bolesnika, te se metoda preporučuje posebice u starijih bolesnika s pratećim komorbiditetima (78). Punkciji se pristupilo nakon pranja kože antiseptičnom tekućinom (0,5 % klorheksidin diglukonat u 70 % izopropanolu) i pokrivanja okolne kože oko mjesta punkcije sterilnim kompresama. Korištenjem spinalnih igala debljine 22G ili 25G, u nivou L2-L3 ili L3-L4, u bočnom položaju bolesnika u središnjoj liniji, subarahnoidalno je aplicirano 12,5 – 15 mg 0,5 % levobupivakaina ovisno o tjelesnim karakteristikama bolesnika (tjelesna visina i težina). Nakon izvođenja bloka, a prije početka operativnog zahvata, bolesnici su sedirani s 2 do 3 mg midazolama primijenjenih intravenski. Tijekom operacije kontinuirano su se pratili EKG i srčana frekvencija, periferna saturacija krvi kisikom pomoću pulsnog oksimetra, a arterijski tlak mjerio se neinvazivno, oscilometrijskom metodom u intervalima od pet minuta. Za održavanje krvnog tlaka intravenski su se primjenjivale kristaloidne otopine i vazokonstriktori (efedrin, etilefrin, noradrenalin) da bi se spriječio pad tlaka veći od 20 % početne vrijednosti. Pratio se gubitak krvi za vrijeme operacije i bilježilo se eventualno davanje koncentrata eritrocita.

Na kraju operacije postavljena je pumpa (CME BodyGuard 595) za pacijentom kontroliranu intravensku analgeziju morfinom (bazalni protok 0,5 – 2 mg/sat, bolus doza 0,5 mg, *lock out interval* 20 minuta, satni limit 3 doze) koja se provodila tijekom 72 sata nakon završetka operativnog zahvata, a poslije toga nastavljena je primjena analgetika *per os*. Početna doza morfina bila je 1 mg/sat. Ako je potreba za dodatnim dozama morfina bila veća od 3 doze unutar sat vremena, bazalni protok morfina povećao se za 0,5 mg/sat do najviše vrijednosti bazalnog protoka od 2 mg/sat. U slučaju pojave sedacije bolesnika uz bazalni protok morfina od 1 mg/sat, isti je smanjen na 0,5 mg/sat. Cijeli postupak izvođenja anestezije i postavljanja PCA pumpe provodio je istraživač u operacijskoj dvorani, dok se postoperativna analgezija tijekom 72 sata provodila u Jedinici intenzivne njege traumatološkog odjela uz nadzor samog istraživača, dežurnog anesteziološkog tima upoznatog s postupkom provođenja analgezije i medicinskih sestara na odjelu.

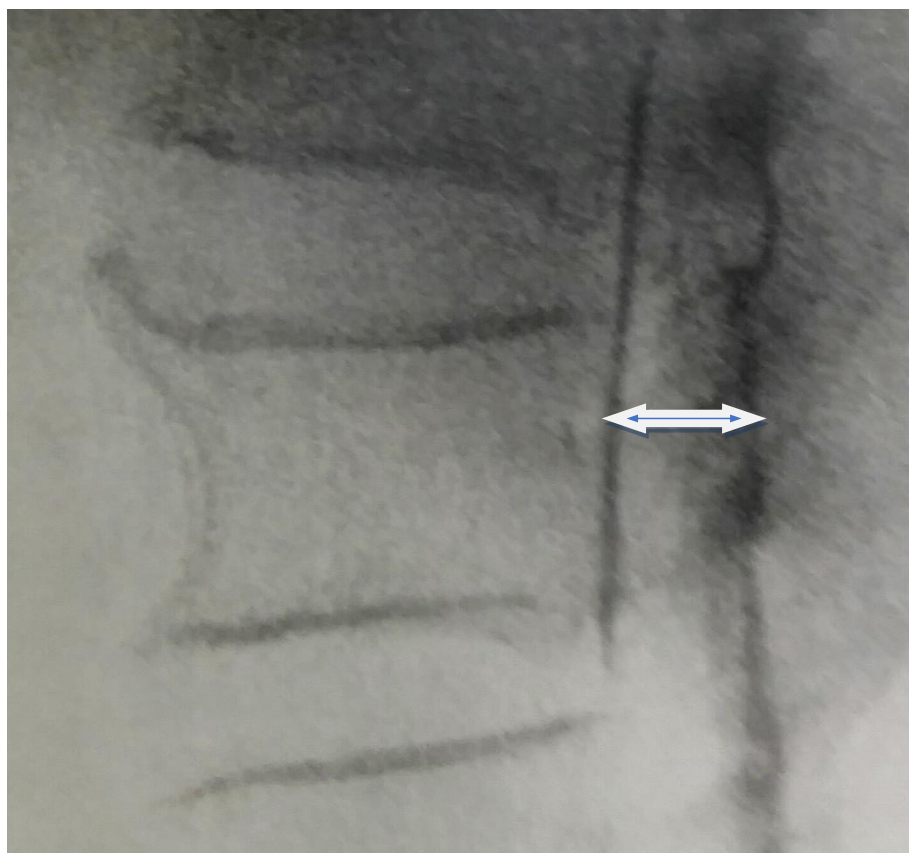
U drugoj skupini bolesnika primijenjena je spinalna anestezija uz postavljanje epiduralnog katetera za primjenu lijekova u svrhu postoperativne analgezije uz jednak monitoring bolesnika kao u prethodnoj skupini (tehnika kombinirane subarahnoidalno-epiduralne anestezije, kombi-blok). Prvo se Tuohyjevom iglom debljine 18G tehnikom gubitka otpora locirao epiduralni prostor na razini L2-L3 ili L3-L4. Kroz Tuohyjevu iglu

zatim se prošlo spinalnom iglom debljine 27G u subarahnoidalni prostor i nakon dobivanja likvora aplicirano je od 12,5 do 15 mg 0,5 % levobupivakaina ovisno o tjelesnim karakteristikama bolesnika. Nakon izvlačenja spinalne igle kroz Tuohyjevu iglu u epiduralni prostor postavljen je epiduralni kateter na dubinu od 4 cm, usmjeren prema proksimalno. Za izvođenje kombinirane subarahnoidalno-epiduralne anestezije korišten je komercijalni set (*Portex Combined Spinal/Epidural Minipack with Lock Pencil Point Spinal Needle*, Smiths Medical ASD, Inc.) (Slika 4.1.).



Slika 4.1. Set za izvođenje kombinirane subarahnoidalno-epiduralne anestezije (*Portex Combined Spinal/Epidural Minipack with Lock Pencil Point Spinal Needle*, Smiths Medical ASD, Inc.) (autor: Gordana Kristek)

Položaj katetera u epiduralnom prostoru radiološki je provjeren nakon davanja kontrasta (Omnipaque 350) na epiduralni kateter potvrđen davanjem test doze 4 ml 0,5 % levobupivakaina epiduralno poslije izlaska bolesnika iz spinalnog bloka (Slika 4.2.).



Slika 4.2. Radiološka provjera položaja epiduralnog katetera nakon primjene kontrasta (Omnipaque 350). Strelica označava distribuciju kontrasta u epiduralnom prostoru (snimljeno u operacijskoj dvorani Zavoda za traumatologiju KBC-a Osijek) (autor: Gordana Kristek)

Bolesnici su također bili sedirani midazolamom, 2 do 3 mg primijenjenih intravenski nakon izvođenja bloka, a prije početka operativnog zahvata. Po završetku operacije provedena je kontinuirana epiduralna analgezija lokalnim anestetikom putem PCA pumpe (levobupivakain 0,125 %, bazalni protok 6 ml/sat, bolus doza 2 ml, *lock out interval* 20 minuta, satni limit 3 doze) u trajanju od 72 sata. Ako je potreba za dodatnim dozama lijeka bila veća od 3 doze unutar sat vremena, bazalni protok postepeno se povećavao za 2 ml/sat do ukupno 12 ml/sat uz kontinuirano praćenje bolesnika. Iza toga nastavljena je primjena analgetika *per os*. Također, cijeli je postupak anestezije izveden u operacijskoj dvorani. Pumpa za postoperativnu pacijentom kontroliranu analgeziju postavljena je u prostoru za oporavak bolesnika nakon anestezije (engl. *recovery room*) u sklopu operativnog trakta. Postupak anestezije i postavljanje PCA pumpe provodio je istraživač. Daljnje praćenje

bolesnika tijekom 72 sata provedeno je u Jedinici intenzivne njege traumatološkog odjela uz nadzor samog istraživača, dežurnog anesteziološkog tima i medicinskih sestara na odjelu.

4.6. Pacijentom kontrolirana analgezija

Pacijentom kontrolirana analgezija (engl. *Patient-Controlled Analgesia*, PCA) tehnika je analgezije koja omogućuje pacijentu da sam upravlja vlastitom boli. Provodi se pomoću posebno dizajniranih, elektronički kontroliranih infuzijskih pumpi (PCA pumpe ili pumpe za pacijentom kontroliranu analgeziju) (Slika 4.3.) koje se preko posebnih sustava spajaju na intravensku kanilu ili epiduralni kateter i omogućuju isporuku analgetika pacijentu prema postavkama koje je zadao liječnik. Pacijent si sam pritiskom na dugme u slučaju boli dodaje dodatne doze analgetika uz kontinuirani, bazalni protok lijeka. Visina bazalnog protoka lijeka, pojedinačnih bolus doza, broj bolus doza u sat vremena te blokirajući vremenski interval (engl. *lock-out*) tijekom kojega nije moguća primjena dodatnih doza programirao je i zadano liječnik da bi se osigurala optimalna analgezija te spriječilo predoziranje lijeka (79). PCA se u našoj ustanovi obično primjenjuje za liječenje akutne postoperativne boli, za vrijeme porođaja te za bolesnike u terminalnoj fazi maligne bolesti.



Slika 4.3. Pumpa za provođenje pacijentom kontrolirane analgezije (CME BodyGuard 595)
(autor: Gordana Kristek)

4.7. Laboratorijsko praćenje bolesnika

Svim je bolesnicima neposredno prije operacije, u prijeoperacijskoj pripremi, te 24 i 72 sata nakon završetka operacije uzet uzorak krvi za određivanje interleukina-6 (IL-6). Za određivanje IL-6 koristio se komercijalni kit (*ELECSYS IL-6 Immunoassay*, Roche). Koncentracija IL-6 izmjerena je elektrokemiluminiscentnim imunotestom (engl. *electro-chemiluminescence immunoassay*, ECLIA) na COBASe 6000 analizatoru (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka) prema uputama proizvođača iz uzorka krvi uzetog u epruvetu bez antikoagulansa, uz odvajanje seruma unutar jednog sata od uzimanja krvi. Serum je do analize bio pohranjen na -70 °C. Najniža razina detektibilnosti IL-6 u serumu bila je 1,5 pg/ml (80).

Također je uzet uzorak krvi za određivanje C reaktivnog proteina (CRP), kompletne krvne slike, diferencijalne krvne slike i fibrinogena prije operacije te 24, 72 i 120 sati nakon operacije. Kontrola glukoze u krvi (GUK) provedena je prije operacije te svaka četiri sata nakon operacije tijekom 72 sata, a dalje ovisno o vrijednostima. Krv su izvadile i dostavile u Odjel za laboratorijsku dijagnostiku medicinske sestre zaposlene na radilištu na kojemu se u trenutku vađenja krvi nalazio pacijent (prijeoperacijska priprema, Jedinica intenzivne njege traumatološkog odjela) prema uputama istraživača.

4.8. Procjena kognitivnih funkcija bolesnika

Procjena kognitivnih funkcija bolesnika provedena je korištenjem MMSE testa (engl. *Mini-Mental State Examination*) prije operacije, od prvog do petog postoperativnog dana te na dan otpusta pacijenta iz bolnice, jednom dnevno, u isto vrijeme (ujutro između 6 i 8 sati). Procjenu su izvršili liječnici, specijalizanti anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja koji su bili uključeni u istraživanje i koji nisu imali uvid u podatke u koju su skupinu randomizacijom uvršteni bolesnici. MMSE test osjetljiv je i pouzdan upitnik za procjenu kognitivnih funkcija i izabran je uz konzultaciju psihologa. Koristi se za procjenu težine i progresije kognitivnog deficita. Testom se ispituje orijentacija bolesnika, prepoznavanje i imenovanje predmeta, pozornost, mogućnost pamćenja, računanja i govora (Prilog 1.). Test se provodi uz krevet bolesnika od pet do deset minuta postavljanjem pitanja i dobivanjem odgovora od ispitanika koji se boduju prema određenoj ljestvici. Dobiveni bodovi zbrajaju se uzimajući u obzir dob i obrazovanje ispitanika. Zbroj ≥ 25 označava normalne kognitivne funkcije, 19 – 24 blagi, 10 – 18 srednje teški, a ≤ 9 teški kognitivni poremećaj (81,82). U ovom istraživanju POCD je definirana kao rezultat MMSE testa < 17 ili smanjenje rezultata MMSE testa za tri i više bodova u odnosu na vrijednost prije operacije.

4.9. Procjena anksioznosti i depresije bolesnika

Procjena anksioznosti i depresije bolesnika izvršena je pomoću Bolničke ljestvice za anksioznost i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) prije operacije, prvog i petog postoperativnog dana te na dan otpusta pacijenta iz bolnice, jednom dnevno, u isto vrijeme kada je izvršena i procjena kognitivnih funkcija bolesnika. Procjenu su izvršili liječnici koji su ispitivali kognitivne funkcije bolesnika.

HADS je samoocjenjska ljestvica koja se koristi za otkrivanje simptoma depresije i anksioznosti u medicinskim ustanovama. Ima 14 čestica od kojih se sedam odnose na depresiju, a sedam na anksioznost, dok se intenzitet ocjenjuje ljestvicom od 0 do 3 (0 = uopće ne, 3 = cijelo vrijeme) (Prilog 2.). Dobivene se vrijednosti zbrajaju i mogu se kretati od 0 do 21 za anksioznost, a jednako vrijedi i za depresiju. Rezultat 0 – 7 znači odsutnost simptoma, 8 – 10 označava blagi, 11 – 14 srednji, a 15 – 21 visok stupanj depresije odnosno anksioznosti. Prednost HADS ljestvice njezina je jednostavna primjena. Smatra se pouzdanim instrumentom za skrining klinički značajne anksioznosti i depresije kod pacijenata u medicinskim ustanovama. Može se primijeniti u evaluaciji liječenja (83).

4.10. Procjena intenziteta boli

Za procjenu intenziteta boli i procjenu učinka postoperativno primijenjenih analgetika koristila se Numerička ocjenjska ljestvica (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) koja je pogodna za starije osobe. Prema NRS-u bol se ocjenjuje brojem od 0 (bez boli) do 10 (najjaća moguća bol) (84). Procjena intenziteta boli izvršena je svaka tri sata tijekom 72 sata od trenutka završetka operativnog zahvata, a iza toga svakih osam sati (u 6 sati, 14 sati i 22 sata) do otpusta pacijenta iz bolnice. Procjenu su izvršile medicinske sestre zaposlene u Jedinici intenzivne njege traumatološkog odjela prema uputama istraživača te su u slučaju potrebe za korigiranjem bazalnog protoka lijeka pozvale istraživača.

4.11. Nadzor bolesnika poslije operacije

Procjena vitalnih znakova (neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka, srčane frekvencije, frekvencije disanja, periferne saturacije krvi kisikom i tjelesne temperature) i motoričkih funkcija bolesnika provedeno je u Jedinici intenzivne njege traumatološkog odjela svaka tri sata tijekom 72 sata od trenutka završetka operativnog zahvata, a poslije toga procjena istih znakova provođena je svakih osam sati (u 6 sat, 14 sati i 22 sata) do otpusta pacijenta iz bolnice. Pratili su se neželjeni učinci liječenja (sedacija, mučnina, povraćanje, depresija disanja, svrbež kože, opstipacija, hipotenzija) i eventualno davanje koncentrata eritrocita

nakon operacije do otpusta pacijenta iz bolnice. Također se bilježio broj dana hospitalizacije kod svakog bolesnika te razlozi eventualnog produžetka bolničkog liječenja od uobičajenog prosječnog trajanja do deset dana. Nadzor bolesnika nakon operativnog zahvata provodile su medicinske sestre zaposlene u Jedinici intenzivne njege uz nadzor istraživača i dežurnog liječnika na odjelu.

Kao primarni ishodi istraživanja postavljeni su POCD, sistemski upalni odgovor čiji se intenzitet procijenio određivanjem razine upalnih biljega u plazmi bolesnika i postoperativna analgezija procijenjena Numeričkom ocjenskom ljestvicom. Kao sekundarni ishodi postavljeni su anksioznost i depresija bolesnika, kardiorespiracijska funkcija bolesnika iza operacije, transfuzijsko liječenje i trajanje bolničkog liječenja bolesnika.

4.12. Statistička analiza

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele promatranih numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom. Za utvrđivanje razlika između dvaju zavisnih uzorka koristio se Friedmanov test. Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će se kod promatranih ispitanika razviti klinička slika POCD-a. ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) analiza primijenjena je za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti i osjetljivosti ispitivanih parametara u dijagnozi POCD-a. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

5.1. Opća i klinička obilježja ispitanika

Od ukupno procijenjenih 156 bolesnika, prema definiranim uključnim i isključnim kriterijima, 86 bolesnika uključeno je u istraživanje. Tijekom provođenja istraživanja 16 od 86 bolesnika isključeno je iz istraživanja, stoga je istraživanje provedeno na 70 ispitanika, po 35 (50 %) ispitanika u svakoj od dviju skupina. Prva je skupina sa spinalnom anestezijom i postoperativnom intravenskom pacijentom kontroliranom analgezijom (PCA) morfinom (morfinska ili PCA skupina), a druga je skupina sa spinalnom anestezijom i postoperativnom pacijentom kontroliranom epiduralnom analgezijom (PCEA) uz primjenu 0,125 % levobupivakaina (levobupivakainska ili PCEA skupina) (Slika 5.1.).



Slika 5.1. Dijagram protoka ispitanika uključenih u istraživanje

S obzirom na spol četiri je ispitanika (6 %) muškog, a 66 ispitanika (94 %) ženskog je spola. Najviše ispitanika ima završena prva četiri razreda osnovne škole, njih 33 (47 %), osnovnu školu (osam razreda) završilo je 27 (39 %), a srednju školu 8 (11 %) ispitanika. Skoro svi ispitanici, njih 66 (94 %), prijeoperacijski su procijenjeni kao ASA III. Medijan dana provedenih u bolnici jest sedam dana (interkvartilnog raspona od sedam do osam dana). Nema značajnih razlika u osnovnim obilježjima između ispitivanih skupina (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika

		Broj (%) ispitanika u odnosu na vrstu analgezije			P*
		Morfin	Levobupivakain	Ukupno	
Spol					
	Muškarci	1 (3)	3 (9)	4 (6)	0,61
	Žene	34 (97)	32 (91)	66 (94)	
Razina obrazovanja					
	Bez škole	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,9)	0,81
	1. – 4. razreda osnovne škole	16 (45,7)	17 (48,6)	33 (47,1)	
	Osnovna škola	15 (42,9)	12 (34,3)	27 (38,6)	
	Srednja škola	3 (8,6)	5 (14,3)	8 (11,4)	
†ASA klasifikacija					
	II	3 (9)	3 (9)	6 (9)	> 0,99
	III	32 (91)	32 (91)	64 (91)	
	Ukupno	35 (100)	35 (100)	70 (100)	

*Fisherov egzaktni test; †American Society of Anesthesiologists

Središnja je vrijednost (medijan) dobi ispitanika 82 godine (interkvartilnog raspona od 77 do 86 godina) u rasponu od 68 do 91 godinu, s indeksom tjelesne mase 24,4 kg/m² (interkvartilnog raspona od 21,6 kg/m² do 27,8 kg/m²). Prosječno trajanje operativnog zahvata je 52 minute (interkvartilnog raspona od 45 do 68 minuta). Gubitak krvi za vrijeme operacije medijana je 350 ml (interkvartilnog raspona od 300 ml do 400 ml), a pacijenti su perioperativno primili prosječno 2 doze koncentrata eritrocita. Dan je otpusta pacijenata iz bolnice sedmi postoperativni dan (interkvartilnog raspona od sedam do osam dana). Nema značajnih razlika u promatranim varijablama između ispitivanih skupina (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Mjere sredine i raspršenja dobi, tjelesne mase i visine, trajanje zahvata, gubitka krvi i primljenih doza koncentriranih eritrocita u odnosu na vrstu analgezije

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na vrstu analgezije			P*
	Morfin (n = 35)	Levobupivakain (n = 35)	Ukupno (n = 70)	
Dob [godine]	82 (75 – 86)	82 (78 – 86)	82 (77 – 86)	0,96
Tjelesna masa [kg]	70 (60 – 80)	60 (55 – 70)	65 (57 – 75)	0,11
Tjelesna visina [cm]	165 (160 – 168)	165 (156 – 165)	165 (160 – 167)	0,18
Indeks tjelesne mase [kg/m ²]	24,8 (21,5 – 29,8)	23,9 (21,6 – 26,9)	24,4 (21,6 – 27,8)	0,32
Trajanje zahvata [min]	49 (45 – 68)	52 (44 – 66)	52 (45 – 68)	0,87
Gubitak krvi [ml]	350 (300 – 400)	350 (300 – 400)	350 (300 – 400)	0,46
⁺ KE (perioperativno) [doze]	2 (0 – 2)	2 (0 – 2)	2 (0 – 2)	0,38
Otpust [dani]	7 (7 – 8)	7 (7 – 8)	7 (7 – 8)	0,73

*Mann-Whitneyjev U test; ⁺koncentrat eritrocita

5.2. Procjena kognitivnih funkcija (MMSE ljestvica)

U morfinskoj skupini značajno opadaju kognitivne funkcije ispitanika (Friedmanov test, $p = 0,01$) poslije operacije, dok u levobupivakainskoj skupini drugog postoperativnog dana značajno opadaju, da bi se poboljšale od petog postoperativnog dana nadalje (Friedmanov test, $p = 0,003$). Kognitivne funkcije od drugog postoperativnog dana nadalje značajno su bolje u levobupivakainskoj skupini (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Promjena MMSE skora po mjerenjima i vrsti analgezije

MMSE skor	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrsti analgezije				P*
	Morfin (n = 35)	P [†]	Levobupivakain (n = 35)	P [†]	
Prije operacije	21 (19 – 23)		22 (20 – 25)		0,10
1. postoperativni dan	20 (18 – 23)		22 (20 – 25)		0,12
2. postoperativni dan	20 (18 – 23)		21 (20 – 24)		0,04
3. postoperativni dan	20 (17 – 23)	0,01	21 (20 – 25)	0,003	0,02
4. postoperativni dan	20 (15 – 23)		21 (20 – 25)		0,008
5. postoperativni dan	20 (17 – 23)		22 (20 – 25)		0,02
Na dan otpusta	20 (16,5 – 23)		22 (21 – 25)		0,001

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test

Tijekom trećeg (Fisherov egzaktni test, $p = 0,04$) i petog (Fisherov egzaktni test, $p = 0,03$) postoperativnog dana te na dan otpusta iz bolnice (Fisherov egzaktni test, $p = 0,005$) značajno je više ispitanika sa srednje teškim kognitivnim poremećajem u morfinskoj u odnosu na levobupivakainsku skupinu (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na vrstu analgezije

MMSE – kognitivne funkcije	Broj (%) ispitanika prema vrsti analgezije		P*
	Morfin (n = 35)	Levobupivakain (n = 35)	
Prije operacije			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	0	0,11
Blagi kognitivni poremećaj	29 (83)	34 (97)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	5 (14)	1 (3)	
1. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	0	1 (3)	0,13
Blagi kognitivni poremećaj	25 (71)	29 (83)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	10 (29)	4 (11)	
Teški kognitivni poremećaj	0	1 (3)	
2. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	0	2 (6)	0,09
Blagi kognitivni poremećaj	24 (69)	28 (80)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	11 (31)	5 (14)	
3. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	2 (6)	0,04
Blagi kognitivni poremećaj	23 (66)	30 (86)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	11 (31)	3 (9)	
4. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	1 (3)	0,06
Blagi kognitivni poremećaj	23 (66)	31 (89)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	9 (26)	3 (9)	
Teški kognitivni poremećaj	2 (6)	0	
5. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	1 (3)	0,03
Blagi kognitivni poremećaj	23 (66)	31 (89)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	11 (31)	3 (9)	
Na dan otpusta			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	0	0,005
Blagi kognitivni poremećaj	20 (61)	32 (91)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	12 (36)	3 (9)	

*Fisherov egzaktni test

Značajno je više ispitanika u morfinskoj skupini razvilo POCD, 11 (31 %) u odnosu na 3 (9 %) ispitanika u levobupivakainskoj skupini. Prema postavljenoj definiciji POCD je razvilo značajno više ispitanika u morfinskoj skupini od četvrtog (Fisherov egzaktni test, $p = 0,02$) postoperativnog dana nadalje, u odnosu na levobupivakainsku skupinu ispitanika (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema pojavi POCD-a u odnosu na vrstu analgezije

Postoperativna kognitivna disfunkcija	Broj (%) ispitanika prema vrsti analgezije			<i>P</i> *
	Morfin	Levobupivakain	Ukupno	
	(n = 35)	(n = 35)	(n = 70)	
Ispitanici koji su razvili POCD	11 (31)	3 (9)	14 (20)	0,03
1. postoperativni dan	5 (14)	3 (9)	8 (11)	0,71
2. postoperativni dan	7 (20)	3 (9)	10 (14)	0,31
3. postoperativni dan	9 (26)	2 (6)	11 (16)	0,05
4. postoperativni dan	10 (29)	2 (6)	12 (17)	0,02
5. postoperativni dan	9 (26)	2 (6)	11 (16)	0,04
Na dan otpusta	10 (30)	3 (9)	13 (19)	0,03

*Fisherov egzaktni test

5.3. Procjena utjecaja rizičnih čimbenika na pojavu POCD-a

Nema značajnih razlika u poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na razinu obrazovanja (Tablica 5.6.A i Tablica 5.6.B).

Tablica 5.6.A Raspodjela ispitanika prema poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na razinu obrazovanja

MMSE – kognitivne funkcije	Broj (%) ispitanika prema razini obrazovanja		<i>P</i> *
	Bez škole ili samo 1. – 4. razreda OŠ	Završena osnovna i srednja škola	
	(n = 35)	(n = 33)	
Prije operacije			
Normalne kognitivne funkcije	0	1 (3)	0,11
Blagi kognitivni poremećaj	34 (97)	29 (83)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	1 (3)	5 (14)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 5.6.B Raspodjela ispitanika prema poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na razinu obrazovanja

MMSE – kognitivne funkcije	Broj (%) ispitanika prema razini obrazovanja		P*
	Bez škole ili samo 1. – 4. razreda OŠ (n = 35)	Završena osnovna i srednja škola (n = 33)	
1. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	0	0,77
Blagi kognitivni poremećaj	27 (77)	27 (77)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	6 (17)	8 (23)	
Teški kognitivni poremećaj	1 (3)	0	
2. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	2 (6)	0	0,36
Blagi kognitivni poremećaj	24 (69)	28 (80)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	9 (26)	7 (20)	
3. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	2 (6)	1 (3)	>0,99
Blagi kognitivni poremećaj	26 (74)	27 (77)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	7 (20)	7 (20)	
4. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	1 (3)	0,65
Blagi kognitivni poremećaj	27 (77)	27 (77)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	7 (20)	5 (14)	
Teški kognitivni poremećaj	0	2 (6)	
5. postoperativni dan			
Normalne kognitivne funkcije	1 (3)	1 (3)	0,88
Blagi kognitivni poremećaj	28 (80)	26 (74)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	6 (17)	8 (23)	
Na dan otpusta			
Normalne kognitivne funkcije	0	1 (3)	0,56
Blagi kognitivni poremećaj	26 (74)	26 (79)	
Srednje teški kognitivni poremećaj	9 (26)	6 (18)	

*Fisherov egzaktni test

Unutar morfinske i levobupivakainske skupine između pacijenata koji su razvili i onih koji nisu razvili POCD nema značajne razlike s obzirom na ostale prepoznate rizične čimbenike za pojavu POCD-a (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Vrijednosti rizičnih čimbenika prema kognitivnoj funkciji i vrsti analgezije

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	prema kognitivnoj funkciji		
	Normalne kognitivne funkcije	Postoperativna kognitivna disfunkcija	
Morfin			
† KE ukupno doza	2 (0 – 2)	2 (0 – 2)	0,68
Gubitak krvi (ml)	350 (300 – 400)	350 (300 – 550)	0,87
Trajanje operacije (min)	54,5 (45 – 70,3)	47 (43 – 67)	0,38
Levobupivakain			
† KE ukupno doza	2 (0 – 2)	2 (0 – 2)	0,58
Gubitak krvi (ml)	350 (300 – 400)	350 (300 – 400)	0,83
Trajanje operacije (min)	52,5 (45,3 – 65)	39 (38 – 68)	0,24

*Mann-Whitneyjev U test; † koncentrat eritrocita

5.4. Procjena anksioznosti i depresije (HADS ljestvica)

Prema HADS ljestvici nema značajnih razlika u depresivnosti pacijenata prije operacije ni na dan otpusta iz bolnice prema vrsti analgezije. Prije operacije (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,02$), petog postoperativnog dana (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,001$) i na dan otpusta (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,04$) značajno su više bili anksiozni ispitanici na morfinu u odnosu na ispitanike na levobupivakainu. U levobupivakainskoj skupini anksioznost je značajno izražena prvog postoperativnog dana u odnosu na ostale dane (Friedmanov test, $p < 0,001$) (Tablica 5.8.).

Tablica 5.8. Vrijednosti HADS ljestvice u odnosu na vrstu analgezije

HADS ljestvica	Medijan (25 % – 75 %) prema vrsti analgezije				P*
	Morfin (n = 35)	P†	Levobupivakain (n = 35)	P†	
Anksioznost					
Prije operacije	5 (3 – 6)	0,19	3 (2 – 5)	< 0,001	0,02
1. postoperativni dan	5 (3 – 6)		4 (2 – 5)		0,05
5. postoperativni dan	4 (3 – 5)		3 (2 – 4)		0,001
Na dan otpusta	4 (2 – 6,5)		3 (2 – 4)		0,04
Depresija					
Prije operacije	5 (1 – 7)	0,21	3 (1 – 5)	0,09	0,11
1. postoperativni dan	4 (1 – 7)		4 (1 – 6)		0,38
5. postoperativni dan	5 (1 – 6)		3 (1 – 5)		0,07
Na dan otpusta	5 (1 – 6)		4 (1 – 5)		0,19

*Mann-Whitneyjev U test; † Friedmanov test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema jačini simptoma depresije i anksioznosti prema HADS ljestvici u odnosu na vrstu analgezije (Tablica 5.9.).

Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika prema HADS ljestvici u odnosu na vrstu analgezije

HADS ljestvica	Broj (%) ispitanika prema vrsti analgezije			P*
	Morfin (n = 35)	Levobupivakain (n = 35)	Ukupno (n = 70)	
ANKSIOZNOST				
Prije operacije				
Bez simptoma	29 (83)	33 (94)	62 (89)	0,31
Blagi simptomi	4 (11)	2 (6)	6 (9)	
Jako izraženi simptomi	2 (6)	0	2 (3)	
1. postoperativni dan				
Bez simptoma	28 (80)	30 (88)	58 (84)	0,71
Blagi simptomi	4 (11)	2 (6)	6 (9)	
Jako izraženi simptomi	3 (9)	2 (6)	5 (7)	
5. postoperativni dan				
Bez simptoma	31 (89)	34 (97)	65 (93)	0,36
Blagi simptomi	3 (9)	1 (3)	4 (6)	
Jako izraženi simptomi	1 (3)	0	1 (1)	
Na dan otpusta				
Bez simptoma	28 (85)	33 (94)	61 (90)	0,30
Blagi simptomi	4 (12)	2 (6)	6 (9)	
Jako izraženi simptomi	1 (3)	0	1 (1)	
DEPRESIJA				
Prije operacije				
Bez simptoma	30 (86)	34 (97)	64 (91)	0,20
Blagi simptomi	5 (14)	1 (3)	6 (9)	
1. postoperativni dan				
Bez simptoma	28 (80)	32 (91)	60 (86)	0,31
Blagi simptomi	7 (20)	3 (9)	10 (14)	
5. postoperativni dan				
Bez simptoma	33 (94)	35 (100)	68 (97)	0,49
Blagi simptomi	2 (6)	0	2 (3)	
Na dan otpusta				
Bez simptoma	31 (94)	35 (100)	66 (97)	0,23
Blagi simptomi	2 (6)	0	2 (3)	

*Fisherov egzaktni test

5.5. Procjena intenziteta boli (NRS skor)

U morfinskoj skupini ispitanika značajno se smanjuje intenzitet boli tijekom postoperativnih dana (Friedmanov test, $p = 0,03$). U levobupivakainskoj skupini nema značajnih razlika u intenzitetu boli u postoperativnom razdoblju. Značajno su niže ocjene boli

tijekom svih postoperativnih dana i prilikom otpusta iz bolnice u levobupivakainskoj u odnosu na morfinску skupinu (Mann-Whitneyjev U test, $p < 0,001$) (Tablica 5.10.).

Tablica 5.10. Vrijednosti NRS skora po mjerenjima i vrsti analgezije

NRS skor	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrsti analgezije				Razlika [‡] (95 % CI)	P*
	Morfin (n = 35)	P [†]	Levobupivakain (n = 35)	P [†]		
1. postoperativni dan	1,4 (0,6 – 2,9)		0,6 (0,3 – 0,9)		-1,0 (od -1,5 do -0,5)	< 0,001
2. postoperativni dan	1,5 (0,8 – 2,3)		0,5 (0,3 – 0,9)		-0,9 (od -1,4 do -0,5)	< 0,001
3. postoperativni dan	1,4 (0,9 – 1,9)		0,5 (0,1 – 0,8)		-0,9 (od -1,3 do -0,6)	< 0,001
4. postoperativni dan	1,4 (0,8 – 1,9)	0,03	0,3 (0 – 0,8)	0,08	-1,0 (od -1,3 do -0,5)	< 0,001
5. postoperativni dan	1,4 (1 – 2)		0 (0 – 1)		-1,2 (od -1,5 do -0,5)	< 0,001
6. postoperativni dan	1,3 (0,7 – 2,3)		0 (0 – 0,7)		-1,0 (od -1,3 do -0,3)	< 0,001
Prilikom otpusta	1 (0 – 1)		0 (0 – 0)		-1,0 (od -1,0 do 0)	< 0,001

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test; [‡]Hodges-Lehman razlika medijana

U objema skupinama ispitanika značajno se smanjuju doze primijenjenih lijekova unutar 72 sata poslije operacije (Friedmanov test, $p < 0,001$) (Tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Promjena doze morfija i levobupivakaina tijekom 72 sata

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Th 24h	Th 48h	Th 72h	
Morfij [mg]	51,5 (47 – 59)	31 (30 – 33)	26 (24 – 27)	< 0,001
Levobupivakain [mg]	210 (202,5 – 220)	187,5 (182,5 – 190)	180 (180 – 185)	< 0,001

*Friedmanov test

5.6. Vrijednosti laboratorijskih parametara

Nema značajne razlike u ukupnom broju leukocita, vrijednostima neutrofila, eozinofila, bazofila i monocita između ispitivanih skupina. Broj limfocita značajno je niži u levobupivakainskoj u odnosu na morfinску skupinu 24 sata nakon zahvata (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,08$). Vrijednosti CRP-a značajno su niže u levobupivakainskoj skupini 72 sata

(Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,03$) i 120 sati (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,04$) nakon operacije u usporedbi s morfinском skupinom. Fibrinogen je značajno niži u levobupivakainској u odnosu na morfinску skupinu prije zahvata (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,001$), 24 sata (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,003$) i 72 sata (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,02$) nakon zahvata. Vrijednosti IL-6 značajno su niže u levobupivakainској skupini 72 sata nakon zahvata (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,02$) u usporedbi s morfinском skupinom (Tablica 5.12.).

Unutar ispitivanih skupina značajne su promjene većine promatranih parametara gledano od prije do 120 sati nakon operacije. U objema skupinama značajno se smanjuje broj leukocita (Friedmanov test, $p < 0,001$), a povećava se vrijednost eozinofila (Friedmanov test, $p < 0,001$) 120 sati poslije operacije. U morfinској skupini značajno je smanjenje neutrofila (Friedmanov test, $p = 0,02$) 120 sati nakon zahvata, dok je nesegmentiranih značajno više 24 i 72 sata nakon zahvata (Friedmanov test, $p = 0,009$). U levobupivakainској skupini značajno se smanjuju vrijednosti neutrofila (Friedmanov test, $p < 0,001$) 120 sati nakon zahvata i limfocita (Friedmanov test, $p = 0,005$) 24 sata nakon zahvata, a nesegmentiranih je značajno više 24 sata nakon operacije (Friedmanov test, $p = 0,004$). U objema skupinama vrijednosti IL-6 značajno su više 24 sata poslije operacije (Friedmanov test, $p < 0,001$), a CRP-a 24 i 72 sata poslije operacije (Friedmanov test, $p < 0,001$) (Tablica 5.12.A i Tablica 5.12.B).

Tablica 5.12.A Vrijednosti upalnih parametara u odnosu na vrstu analgezije i vrijeme praćenja

		Medijan (25 % – 75 %) prema vrsti analgezije				P*
		Morfin	P [†]	Levobupivakain	P [†]	
Leukociti [·10 ⁹ /L]						
	Prije zahvata	8,3 (6,3 – 9,9)	< 0,001	9,1 (6,6 – 11,3)	< 0,001	0,51
	24 sata nakon zahvata	8,2 (7 – 10,2)		8,9 (7 – 10,5)		0,64
	72 sata nakon zahvata	8 (6,7 – 8,8)		8,4 (5,9 – 10,1)		0,46
	120 sati nakon zahvata	7,4 (6,2 – 8,2)		7,2 (5,6 – 9)		0,94
Neutrofili						
	Prije zahvata	72 (62 – 78)	0,02	71 (67 – 78)	< 0,001	0,59
	24 sata nakon zahvata	72 (65 – 79)		77 (70 – 83)		0,15
	72 sata nakon zahvata	72 (64 – 76)		71 (63 – 76)		0,54
	120 sati nakon zahvata	67 (62 – 72)		66 (60 – 74)		0,42
Nesegmentirani						
	Prije zahvata	1 (1 – 2)	0,009	1 (1 – 2)	0,004	0,76
	24 sata nakon zahvata	2 (1 – 4)		2 (1 – 3)		0,43
	72 sata nakon zahvata	2 (1 – 4)		1 (1 – 3)		0,08
	120 sati nakon zahvata	1 (1 – 2)		1 (0 – 2)		0,11

*Mann-Whitneyjev U test; † Friedmanov test

Tablica 5.12.B Vrijednosti upalnih parametara u odnosu na vrstu analgezije i vrijeme praćenja

		Medijan (25 % – 75 %) prema vrsti analgezije				P*
		Morfin	P [†]	Levobupivakain	P [†]	
Eozinofili						
	Prije zahvata	1 (0 – 3)	< 0,001	1 (0 – 3)	< 0,001	0,87
	24 sata nakon zahvata	1 (0 – 3)		0 (0 – 3)		0,33
	72 sata nakon zahvata	3 (1 – 4)		3 (1 – 4)		0,83
	120 sati nakon zahvata	3 (1 – 5)		3 (2 – 5)		0,27
Bazofili						
	Prije zahvata	0 (0 – 1)	0,48	0 (0 – 1)	0,95	0,88
	24 sata nakon zahvata	0 (0 – 1)		0 (0 – 1)		0,43
	72 sata nakon zahvata	0 (0 – 1)		0 (0 – 1)		0,53
	120 sati nakon zahvata	0 (0 – 1)		0 (0 – 1)		0,37
Limfociti						
	Prije zahvata	18 (15 – 24)	0,72	19 (14 – 23)	0,005	0,63
	24 sata nakon zahvata	17 (13 – 21)		12 (9 – 18)		0,008
	72 sata nakon zahvata	19 (12 – 23)		18 (11 – 22)		0,50
	120 sati nakon zahvata	18 (11 – 24)		21 (14 – 26)		0,33
Monociti						
	Prije zahvata	6 (4 – 8)	0,62	6 (4 – 8)	0,13	0,81
	24 sata nakon zahvata	6 (4 – 9)		6 (3 – 8)		0,34
	72 sata nakon zahvata	6 (4 – 8)		7 (4 – 10)		0,17
	120 sati nakon zahvata	7 (5 – 9)		7 (4 – 10)		0,83
CRP [mg/L]						
	Prije zahvata	57,2 (10 – 90,3)	< 0,001	57,8 (36,7 – 70,2)	< 0,001	0,53
	24 sata nakon zahvata	106,2 (74,1 – 145)		98,1 (77,1 – 116,8)		0,21
	72 sata nakon zahvata	118,5 (82,9 – 149,9)		95 (71,2 – 117,9)		0,03
	120 sati nakon zahvata	66,9 (40,6 – 98,2)		54,6 (30,7 – 70)		0,04
Fibrinogen [g/L]						
	Prije zahvata	5,5 (4,8 – 6,1)	0,004	4,5 (3,8 – 5,3)	< 0,001	0,001
	24 sata nakon zahvata	5,3 (4,8 – 5,6)		4,7 (3,9 – 5,2)		0,003
	72 sata nakon zahvata	5,7 (5,4 – 6,4)		5,2 (4,4 – 6,2)		0,02
	120 sati nakon zahvata	5,4 (4,7 – 6)		5 (4,2 – 5,4)		0,06
IL-6						
	Prije zahvata	27,2 (17,8 – 46,8)	< 0,001	26,6 (19,7 – 38)	< 0,001	0,95
	24 sata nakon zahvata	104 (73 – 156,8)		97,7 (65,9 – 119,1)		0,40
	72 sata nakon zahvata	50 (30,2 – 97,5)		30,5 (23,1 – 52,4)		0,02

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test

U objema skupinama ispitanika značajno je smanjenje broja eritrocita (Friedmanov test, $p = 0,002$) te vrijednosti hemoglobina i hematokrita (Friedmanov test, $p < 0,001$), a značajno povećanje broja trombocita (Friedmanov test, $p < 0,001$) poslije operacije (Tablica 5.13.).

U morfinskoj skupini značajno su više vrijednosti hemoglobina (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,003$) i hematokrita (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,001$) 24 sata nakon zahvata u odnosu na levobupivakainsku skupinu (Tablica 5.13.).

U objema skupinama ispitanika vrijednosti GUK-a značajno su niže 120 sati nakon zahvata (Friedmanov test, $p < 0,001$) (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Vrijednosti parametara u odnosu na vrstu analgezije i vrijeme praćenja

		Medijan (25 % – 75 %) prema vrsti analgezije				P*
		Morfin	P†	Levobupivakain	P†	
Eritrociti [·10 ⁹ /L]						
	Prije zahvata	3,6 (3,3 – 4)	0,002	3,5 (3,3 – 3,9)	0,002	0,71
	24 sata nakon zahvata	3,3 (3,1 – 3,7)		3,2 (2,8 – 3,5)		0,09
	72 sata nakon zahvata	3,2 (3 – 3,4)		3,3 (2,9 – 3,5)		0,57
	120 sati nakon zahvata	3,3 (3,3 – 3,7)		3,4 (3,2 – 3,7)		0,49
Hemoglobin						
	Prije zahvata	111 (100 – 118)	< 0,001	106 (99 – 112)	0,005	0,12
	24 sata nakon zahvata	105 (95 – 111)		93 (86 – 104)		0,003
	72 sata nakon zahvata	97 (93 – 104)		97 (89 – 103)		0,50
	120 sati nakon zahvata	103 (97 – 110)		101 (96 – 109)		0,58
Hematokrit						
	Prije zahvata	0,33 (0,31 – 0,35)	< 0,001	0,31 (0,29 – 0,34)	< 0,001	0,06
	24 sata nakon zahvata	0,32 (0,29 – 0,33)		0,28 (0,25 – 0,3)		0,001
	72 sata nakon zahvata	0,3 (0,28 – 0,31)		0,29 (0,26 – 0,31)		0,34
	120 sati nakon zahvata	0,31 (0,3 – 0,33)		0,30 (0,29 – 0,33)		0,48
Trombociti						
	Prije zahvata	221 (178 – 276)	< 0,001	197 (165 – 247)	< 0,001	0,29
	24 sata nakon zahvata	220 (159 – 250)		185 (149 – 239)		0,19
	72 sata nakon zahvata	240 (180 – 276)		214 (157 – 287)		0,49
	120 sati nakon zahvata	275 (215 – 322)		256 (195 – 328)		0,57
GUK						
	Prije zahvata	6,2 (5,3 – 7,3)	< 0,001	6 (5,5 – 7,6)	< 0,001	0,87
	24 sata nakon zahvata	6,5 (5,5 – 8,2)		7,1 (6,2 – 8,9)		0,21
	72 sata nakon zahvata	5,7 (5,2 – 6,8)		6,1 (5,4 – 7)		0,18
	120 sati nakon zahvata	5,8 (5,3 – 6,3)		5,8 (5,3 – 6,6)		0,57

*Mann-Whitneyjev U test; † Friedmanov test

Unutar morfinske skupine kod ispitanika koji su razvili POCD značajno su više vrijednosti bazofila (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,02$) 24 sata poslije operacije i neutrofila (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,04$) 72 sata nakon operacije, a značajno niže vrijednosti monocita (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,04$) 120 sati poslije operacije nego kod ispitanika koji nisu razvili POCD (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Vrijednosti upalnih parametara kod ispitanika koji su razvili i onih koji nisu razvili POCD unutar morfinske skupine

Analgezija morfinom	Medijan (interkvartilni raspon) prema POCD-u		P*
	Nisu razvili POCD	POCD	
24 sata nakon zahvata	(n = 24)	(n = 11)	
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]	9 (7,6 – 10,3)	6,7 (5,9 – 8,9)	0,07
Neutrofili	72 (64,3 – 77,8)	75 (69 – 80)	0,29
Nesegmentirani	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0,69
Eozinofili	1 (0 – 3,5)	2 (1 – 3)	0,56
Bazofili	0 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,02
Limfociti	19 (12,3 – 24)	15 (13 – 19)	0,38
Monociti	5 (4 – 9,8)	6 (5 – 9)	0,65
CRP [mg/L]	96,8 (76,7 – 142,1)	121,6 (68,1 – 176,3)	0,62
Fibrinogen [g/L]	5,4 (4,9 – 6,13)	5,1 (4,6 – 5,6)	0,51
IL-6	97,57 (63,78 – 130,73)	115,3 (81,7 – 166,3)	0,20
72 sata nakon zahvata			
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]	8,1 (6,8 – 8,9)	7,3 (5,6 – 8,8)	0,47
Neutrofili	70 (62 – 75,8)	74 (72 – 76)	0,04
Nesegmentirani	2,5 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0,81
Eozinofili	3 (1 – 4)	2 (1 – 3)	0,10
Bazofili	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)	0,28
Limfociti	19 (12 – 24)	18 (12 – 20)	0,30
Monociti	7 (4 – 9,8)	4 (4 – 6)	0,07
CRP [mg/L]	116,3 (76,5 – 159)	122 (110,9 – 142,2)	0,80
Fibrinogen [g/L]	5,6 (5,4 – 6,48)	6 (5,2 – 6,4)	0,76
IL-6	40,94 (25,9 – 75,43)	56,3 (34,5 – 168,3)	0,08
120 sati nakon zahvata			
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]	7,5 (6,4 – 8,2)	6,2 (5,3 – 9,1)	0,26
Neutrofili	67 (58,3 – 73)	70 (67 – 72)	0,08
Nesegmentirani	1 (1 – 2)	1 (1 – 8)	0,25
Eozinofili	3 (1,3 – 5)	2 (1 – 4)	0,18
Bazofili	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0,47
Limfociti	20 (11,8 – 25)	15 (9 – 19)	0,10
Monociti	7,5 (5,3 – 11,5)	5 (4 – 7)	0,04
CRP [mg/L]	72,6 (38 – 103,6)	66,3 (46,8 – 86)	0,67
Fibrinogen [g/L]	5,5 (4,6 – 6,1)	5 (4,7 – 6)	0,78

*Mann-Whitneyjev U test

Unutar levobupivakainske skupine ispitanici s POCD-om imaju značajno više vrijednosti CRP-a (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,04$) 72 sata nakon zahvata u usporedbi s ispitanicima koji nemaju POCD (Tablica 5.15.).

Tablica 5.15. Vrijednosti upalnih parametara kod ispitanika koji su razvili i onih koji nisu razvili POCD unutar levobupivakainske skupine

Analgezija levobupivakainom	Medijan (interkvartilni raspon) prema POCD-u		P*
	Nisu razvili POCD	POCD	
24 sata nakon zahvata	(n = 32)	(n = 3)	
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]	9 (7,3 – 10,8)	7 (6,9 – 9,2)	0,30
Neutrofili	77 (69,3 – 83)	78 (76 – 86)	0,41
Nesegmentirani	2 (1 – 3)	2 (1 – 7)	0,58
Eozinofili	0 (0 – 3)	2 (0 – 2)	0,87
Bazofili	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0,20
Limfociti	12 (9 – 18)	10 (7 – 13)	0,29
Monociti	5 (3 – 7)	8 (7 – 10)	0,07
CRP [mg/L]	90,6 (75,2 – 113,1)	129,9 (112,2 – 132,4)	0,09
Fibrinogen [g/L]	4,7 (3,9 – 5,2)	4,8 (3,8 – 5,7)	0,64
IL-6	96,1 (64,7 – 115,3)	119,1 (69,7 – 126,8)	0,48
72 sata nakon zahvata			
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]	8,3 (5,9 – 10,1)	9,6 (5,4 – 10,1)	0,84
Neutrofili	71 (61,5 – 75,8)	68 (63 – 80)	0,91
Nesegmentirani	1 (0,3 – 2,8)	2 (1 – 5)	0,35
Eozinofili	3 (1 – 4)	3 (0 – 7)	0,86
Bazofili	0 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,23
Limfociti	18 (12 – 22)	11 (10 – 29)	0,86
Monociti	7 (4 – 10)	7 (5 – 12)	0,66
CRP [mg/L]	90,5 (69,7 – 114,1)	319,6 (102,1 – 982)	0,04
Fibrinogen [g/L]	5,2 (4,5 – 6,3)	4,7 (4,3 – 5,8)	0,56
IL-6	30,1 (23,9 – 47,6)	69,9 (22,5 – 76,9)	0,29
120 sati nakon zahvata			
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]	7,3 (5,5 – 9)	5,7 (5,6 – 9,4)	0,95
Neutrofili	64,5 (60,3 – 72,5)	74 (57 – 78)	0,54
Nesegmentirani	1 (0 – 1,8)	2 (1 – 3)	0,12
Eozinofili	3,5 (2,3 – 5)	1 (0 – 7)	0,40
Bazofili	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0,81
Limfociti	21 (15,3 – 26)	8 (8 – 27)	0,38
Monociti	7,5 (4 – 10)	5 (4 – 5)	0,21
CRP [mg/L]	51,6 (30,3 – 69,8)	61,6 (44,8 – 102,4)	0,32
Fibrinogen [g/L]	4,7 (4,1 – 5,4)	5,3 (5,1 – 6,2)	0,20

*Mann-Whitneyjev U test

5.7. Procjena vitalnih parametara

U objema skupinama ispitanika prema vrsti analgezije značajno je povećanje srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*, MAP), a značajno smanjivanje srčane frekvencije tijekom postoperativnih dana (Friedmanov test, $p < 0,001$). Na dan otpusta iz bolnice značajno više vrijednosti MAP-a (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,009$) i srčane frekvencije (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,03$) imaju ispitanici u levobupivakainskoj u odnosu na ispitanike u morfinskoj skupini (Tablica 5.16.A i Tablica 5.16.B).

Tablica 5.16.A Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka i pulsa po mjerenjima i vrsti analgezije

	Medijan (25 % – 75 %) prema vrsti analgezije				Razlika [‡] (95 % CI)	P*
	Morfin (n = 35)	P [†]	Levobupivakain (n = 35)	P [†]		
MAP						
Prije operacije	100 (96,7 – 110)		93,3 (90 – 103,3)		-2,9 (od -5,2 do 4,2)	0,003
1. postoperativni dan	91 (85 – 97,5)	< 0,001	86,7 (83,1 – 94,6)	< 0,001	-2,08 (od -6,3 do 2,5)	0,45
2. postoperativni dan	91,3 (80,4 – 95,8)		87,9 (84,2 – 95)		0,41 (od -4,6 do 4,6)	0,91
3. postoperativni dan	93,1 (85,6 – 98,3)		90 (83,3 – 94,6)		-2,09 (od -6,3 do 1,9)	0,26
4. postoperativni dan	95 (87,2 – 100)		92,2 (82,2 – 97,8)		-2,78 (od -7,8 do 1,7)	0,17
5. postoperativni dan	95,6 (87,2 – 101,1)		91,1 (84,4 – 96,7)		-1,1 (od -5,6 do 3,3)	0,61
6. postoperativni dan	97,8 (93,3 – 101,1)		95,6 (86,4 – 100,3)		-1,1 (od -5,6 do 2,2)	0,39
Prilikom otpusta	100 (93,3 – 103,3)		103,3 (102,5 – 106,7)		3,34 (od 0 do 10)	0,009

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test; [‡]Hodges-Lehman razlika medijana; MAP = *mean arterial pressure*

Tablica 5.16.B Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka i pulsa po mjerenjima i vrsti analgezije

	Medijan (25 % – 75 %) prema vrsti analgezije				Razlika [‡] (95 % CI)	P*
	Morfin (n = 35)	P [†]	Levobupivakain (n = 35)	P [†]		
Puls						
Prije operacije	88 (80 – 93)		83 (78 – 88)		4,9 (od 0 do 13)	0,12
1. postoperativni dan	86,4 (81,1 – 91,1)	< 0,001	85,5 (78,1 – 88,9)	< 0,001	-0,6 (od -5 do 4,3)	0,74
2. postoperativni dan	82,3 (76,9 – 90,1)		84 (78,4 – 87,9)		0,75 (od -3,6 do 4,9)	0,73
3. postoperativni dan	79,1 (73 – 84,5)		82,3 (74,5 – 86,4)		1,9 (od -2 do 5,5)	0,36
4. postoperativni dan	79,7 (71 – 85,7)		78,3 (74,3 – 82)		0,3 (od -4,3 do 5,3)	0,91
5. postoperativni dan	78,7 (69,7 – 85,7)		78 (74 – 83,3)		-0,7 (od -4,3 do 4,0)	0,76
6. postoperativni dan	80,3 (66,7 – 85,3)		79,3 (70,7 – 84)		0,3 (od -4,3 do 5,0)	0,86
Prilikom otpusta	82 (71 – 86)		84,5 (82 – 102)		8,0 (0 – 17)	0,03

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test; [‡]Hodges-Lehman razlika medijana; MAP = *mean arterial pressure*

U objema skupinama ispitanika značajno je povećanje tjelesne temperature drugog i trećeg postoperativnog dana, no između skupina nema značajnih razlika u vrijednostima tjelesne temperature (Tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Vrijednosti tjelesne temperature po mjerenjima i vrsti analgezije

Tjelesna temperatura	Medijan (interkvartilni raspon) prema vrsti analgezije				P*
	Morfin (n = 35)	P [†]	Levobupivakain (n = 35)	P [†]	
Prije operacije	36,2 (36,1 – 36,4)		36,3 (36,1 – 36,4)		0,85
1. postoperativni dan	36,9 (36,8 – 37,1)	< 0,001	37 (36,9 – 37,2)	< 0,001	0,43
2. postoperativni dan	37,1 (36,9 – 37,2)		37,1 (37,1 – 37,3)		0,16
3. postoperativni dan	37,1 (36,9 – 37,2)		37,1 (37 – 37,2)		0,34
4. postoperativni dan	37 (36,8 – 37,2)		37 (36,9 – 37,1)		0,84
5. postoperativni dan	36,9 (36,6 – 37)		36,9 (36,7 – 37)		0,27
6. postoperativni dan	37 (36,8 – 37,1)		37 (36,9 – 37,1)		0,53
Prilikom otpusta	36,8 (36,6 – 37)		36,8 (36,7 – 37)		0,70

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test

Prvog postoperativnog dana tjelesnu temperaturu $> 38^{\circ}\text{C}$ imalo je pet (7 %) ispitanika, drugog postoperativnog dana njih 13 (19 %), a trećeg 18 (26 %), da bi poslije broj ispitanika s tjelesnom temperaturom $> 38^{\circ}\text{C}$ bio manji, bez značajnih razlika u odnosu na vrstu analgezije (Tablica 5.18.).

Tablica 5.18. Vrijednosti tjelesne temperature po mjerenjima i vrsti analgezije

Tjelesna temperatura	Broj (%) ispitanika prema vrsti analgezije			P*
	Morfin (n = 35)	Levobupivakain (n = 35)	Ukupno (n = 70)	
1. postoperativni dan				
Normalna	33 (94)	32 (91)	65 (93)	> 0,99
Povišena	2 (6)	3 (9)	5 (7)	
2. postoperativni dan				
Normalna	29 (83)	28 (80)	57 (81)	> 0,99
Povišena	6 (17)	7 (20)	13 (19)	
3. postoperativni dan				
Normalna	28 (80)	24 (69)	52 (74)	0,41
Povišena	7 (20)	11 (31)	18 (26)	
4. postoperativni dan				
Normalna	33 (94)	33 (94)	66 (94)	> 0,99
Povišena	2 (6)	2 (6)	4 (6)	
5. postoperativni dan	(n = 31)	(n = 28)		
Normalna	30 (97)	28 (100)	58 (98)	> 0,99
Povišena	1 (3)	0	1 (2)	
6. postoperativni dan				
Normalna	34 (97)	35 (100)	69 (99)	> 0,99
Povišena	1 (3)	0	1 (1)	
Prilikom otpusta				
Normalna	34 (97)	35 (100)	69 (99)	> 0,99
Povišena	1 (3)	0	1 (1)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na respiratornu funkciju, u morfinskoj skupini značajno se povećava periferna saturacija kisikom odmakom od operacije (Friedmanov test, $p < 0,001$), dok se respiratorna frekvencija značajno smanjuje (Friedmanov test, $p = 0,01$). U levobupivakainskoj skupini nema značajnih odstupanja tijekom postoperativnih dana ni u perifernoj saturaciji kisikom ni u respiratornoj frekvenciji. Prvoga (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,001$) i drugoga (Mann-Whitneyjev U test, $p = 0,006$) postoperativnog dana značajno su više vrijednosti periferne saturacije kisikom u levobupivakainskoj skupini (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Vrijednosti periferne saturacije kisikom i respiratorne frekvencije po mjerenjima i vrsti analgezije

		Medijan (interkvartilni raspon) prema vrsti analgezije				
	Morfin (n = 35)	<i>P</i> [†]	Levobupivakain (n = 35)	<i>P</i> [†]	Razlika [‡] (95 % CI)	<i>P</i> [*]
Saturacija						
Prije operacije	96 (95 – 98)		96 (95 – 98)		0 (od -0,3 do 0)	0,67
1. postoperativni dan	93,3 (92,3 – 94,4)		94,5 (94 – 95,6)		1,4 (od 0,6 do 2,1)	0,001
2. postoperativni dan	93,6 (93,1 – 95)		94,9 (94 – 95,6)		1,0 (od 0,3 do 1,5)	0,006
3. postoperativni dan	94,1 (93 – 95,3)	< 0,001	95 (93,6 – 95,8)	0,73	0,6 (od -0,1 do 1,3)	0,07
4. postoperativni dan	94,7 (93,3 – 96,3)		94,7 (94 – 95,3)		0 (od -0,7 do 1)	0,92
5. postoperativni dan	95,7 (93,3 – 96)		95 (94 – 95,7)		-0,3 (od -1,0 do 0,7)	0,60
6. postoperativni dan	95,3 (94,3 – 96,3)		95 (94,7 – 95,7)		-0,3 (od -1,0 do 0,3)	0,39
Prilikom otpusta	95 (94 – 96)		95 (94 – 95)		-1 (od -1,0 do 0)	0,09
Respiratorna frekvencija						
Prije operacije	14 (13 – 16)		14 (12 – 16)		0 (od -0,1 do 0)	0,25
1. postoperativni dan	16 (14,8 – 16,6)		16 (15,6 – 16,3)		0,1 (od -0,4 do 0,8)	0,69
2. postoperativni dan	16,1 (14,5 – 16,5)		16 (15,4 – 16,4)		-0,1 (od -0,5 do 0,4)	0,76
3. postoperativni dan	15,9 (14,4 – 16,4)	0,01	15,9 (15,5 – 16,5)	0,09	0,1 (od -0,4 do 0,9)	0,55
4. postoperativni dan	16 (14,3 – 16,3)		15,7 (15,3 – 16)		0 (od -0,3 do 0,7)	0,97
5. postoperativni dan	16 (14,7 – 16,3)		16 (15,3 – 16,3)		0 (od -0,3 do 0,7)	0,85
6. postoperativni dan	15,7 (14 – 16,3)		16 (15,3 – 16,3)		0 (od -0,3 do 1,0)	0,73
Prilikom otpusta	14 (13 – 16)		16 (13 – 17)		0 (od 0 do 1,0)	0,34

*Mann-Whitneyjev U test; [†]Friedmanov test; [‡]Hodges-Lehman razlika medijana

5.8. Neželjeni učinci primijenjenih lijekova

Neželjeni učinci lijekova primijenjenih za postoperativnu analgeziju prisutni su kod devet (13 %) ispitanika i to: mučnina kod tri (4 %), opstipacija kod pet (7 %), parestezije donjih ekstremiteta kod dva (3 %) ispitanika. Mučnina i opstipacija prisutne su samo u morfinskoj, a parestezije donjih ekstremiteta samo u levobupivakainskoj skupini. Nema značajne razlike u prisutnosti neželjenih učinaka lijekova između dviju skupina ispitanika (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Prisutnost neželjenih učinaka primijenjenih lijekova u odnosu na vrstu analgezije

	Broj (%) ispitanika prema vrsti analgezije			<i>P</i> *
	Morfin (n = 35)	Levobupivakain (n = 35)	Ukupno (n = 70)	
Neželjeni učinci	5 (20)	4 (6)	9 (13)	0,15
Mučnina	3 (8,6)	0	3 (4)	0,24
Opstipacija	5 (14)	0	5 (7)	0,05
Parestezije	0	2 (6)	2 (3)	0,49

*Fisherov egzaktni test

5.9. Utjecaj prediktora (upalnih parametara) na kliničku sliku postoperativne kognitivne disfunkcije (POCD-a)

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će se kod promatranih ispitanika razviti klinička slika POCD-a. Model sadrži četiri nezavisna upalna parametra (limfocite, CRP, IL-6 i fibrinogen). Od svih parametara jedini prediktor koji ima utjecaj na razvoj POCD-a na ukupnom uzorku jest vrijednost IL-6 72 sata nakon zahvata. U morfinskoj skupini značajan utjecaj na vjerojatnost razvitka POCD-a ima vrijednost IL-6 prije zahvata, dok u levobupivakainskoj skupini nema značajnog utjecaja vrijednosti IL-6 na razvoj POCD-a (Tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije klinička slika POCD-a (multivarijatna regresijska analiza – *backward*)

Parametar	β	Standardna pogreška	Wald	<i>P</i>	Omjer vjerojatnosti (Exp β)	95 % CI za Exp β
Svi ispitanici						
IL-6 (prije zahvata)	0,017	0,014	1,528	0,22	1,017	0,990 – 1,044
IL-6 (24 sata)	-0,005	0,005	0,838	0,36	0,995	0,958 – 1,006
IL-6 (72 sata)	0,023	0,011	4,415	0,003	1,03	1,01 – 1,050
Konstanta	-2,79	0,733	14,58	< 0,001	0,061	
Analgezija morfinom						
IL-6 (prije zahvata)	0,051	0,023	5,921	0,03	1,050	1,01 – 1,09
IL-6 (24 sata)	-0,008	0,006	1,572	0,21	0,992	0,98 – 1,004
IL-6 (72 sata)	0,016	0,011	2,252	0,13	1,016	0,995 – 1,038
Konstanta	-2,77	1,004	7,64	0,006	0,062	
Analgezija levobupivakainom						
IL-6 (prije zahvata)	-0,016	0,027	0,342	0,56	0,984	0,934 – 1,038
IL-6 (24 sata)	-0,015	0,023	0,430	0,51	0,985	0,941 – 1,031
IL-6 (72 sata)	0,044	0,034	1,671	0,20	1,045	0,977 – 1,118
Konstanta	-2,33	1,77	1,73	0,19	0,097	

5.10. Uloga ispitivanih parametara u dijagnozi POCD-a

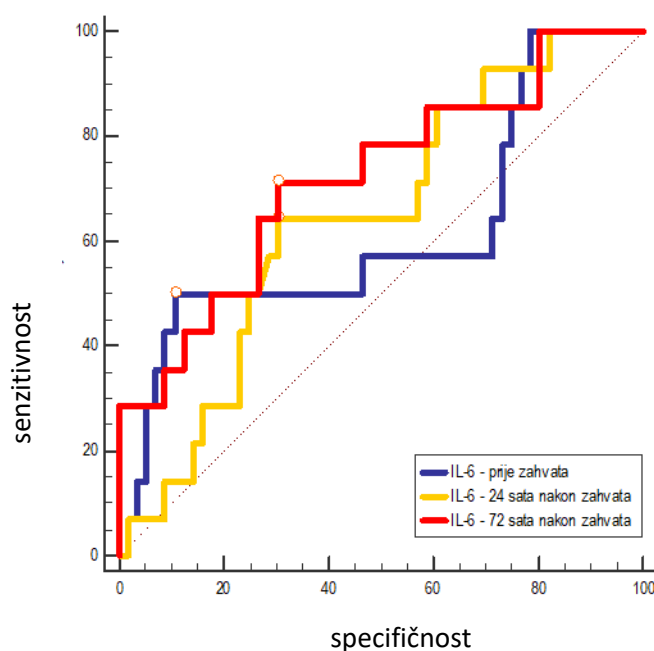
Metoda ROC krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja između skupina ispitanika s obzirom na kliničku sliku POCD-a, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu ispitanika (engl. *cut-off point*) kako bi se stvaranjem ROC krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

Kod svih ispitanika jedino vrijednost IL-6 72 sata nakon operacije možemo prikazati kao dijagnostički pokazatelj ocjene POCD-a (senzitivnost = 71,43; specifičnost = 69,67; $p = 0,007$). Kod ispitanika u morfinskoj skupini jedino vrijednost IL-6 prije operacije možemo prikazati kao dijagnostički pokazatelj ocjene POCD-a (senzitivnost = 54,55; specifičnost = 91,67; $P = 0,03$) (Tablica 5.22., Slika 5.2., Slika 5.3., Slika 5.4.).

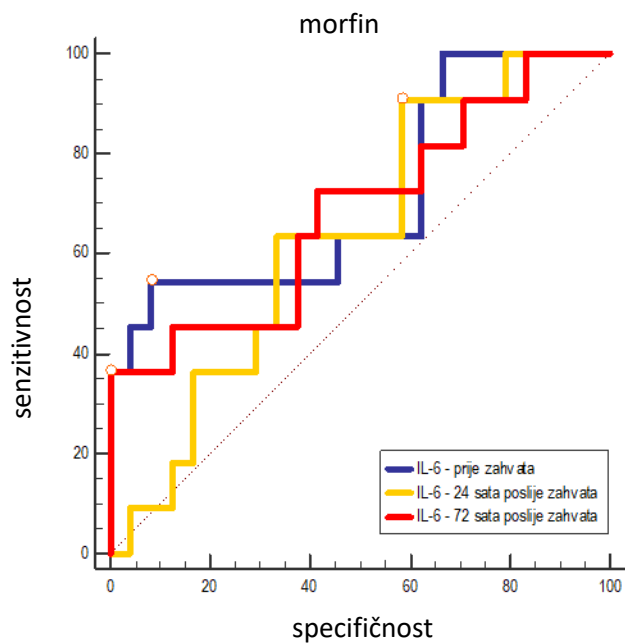
Tablica 5.22. Parametri ROC krivulje promatranih parametara s obzirom na kliničku sliku POCD-a

Parametri	AUC*	95 % CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut-off point)	P	Youdenindex
Svi ispitanici							
IL-6	0,616	0,492 – 0,730	50	89,29	> 48,95	0,23	0,392
IL-6 (24 sata)	0,643	0,520 – 0,754	64,29	69,64	> 114	0,07	0,339
IL-6 (72 sata)	0,722	0,602 – 0,822	71,43	69,64	> 47,95	0,007	0,412
Analgezija morfinom							
IL-6	0,716	0,539 – 0,855	54,55	91,67	> 46,83	0,03	0,462
IL-6 (24 sata)	0,636	0,457 – 0,792	90,91	41,67	> 77,1	0,17	0,326
IL-6 (72 sata)	0,686	0,507 – 0,831	36,36	100	> 126,2	0,08	0,363
Analgezija levobupivakainom							
IL-6	0,604	0,425 – 0,765	66,67	84,37	≤ 17,2	0,67	0,510
IL-6 (24 sata)	0,625	0,446 – 0,782	66,67	78,12	> 115,3	0,46	0,448
IL-6 (72 sata)	0,688	0,509 – 0,833	66,67	90,62	> 62,4	0,43	0,573

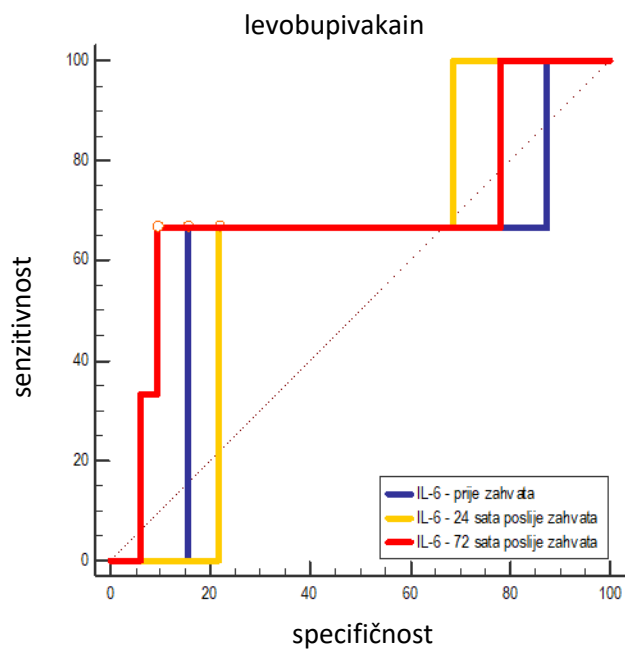
*površina ispod krivulje



Slika 5.2. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za IL-6 s obzirom na kliničku sliku POCD-a kod svih ispitanika



Slika 5.3. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za IL-6 s obzirom na kliničku sliku POCD-a kod ispitanika na morfinu



Slika 5.4. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za IL-6 s obzirom na kliničku sliku POCD-a kod ispitanika na levobupivakainu

6. RASPRAVA

Ova randomizirana kontrolirana studija pokazala je korisnost primjene postoperativne PCEA 0,125 % levobupivakainom u usporedbi s intravenskom PCA morfinom u smanjenju učestalosti ranog POCD-a kod starijih bolesnika koji su podvrgnuti operativnom liječenju pertrohanterne frakture femura u spinalnoj anesteziji. Do danas, ovo je prva randomizirana klinička studija koja uspoređuje učinak dviju različitih tehnika postoperativne analgezije, epiduralne i intravenske, i dviju različitih skupina lijekova, lokalnog anestetika i opioida, na sistemski upalni odgovor i posljedičnu pojavu POCD-a kod starijih bolesnika uz primjenu jednake anestetijske tehnike. Shi H-J i sur. u sličnoj su dizajniranoj studiji pokazali da postoperativna epiduralna analgezija uz primjenu ropivakaina u usporedbi s intravenskom fentanilskom analgezijom smanjuje učestalost POCD-a u starijih osoba koje su bile podvrgnute artroplastici kuka u općoj anesteziji, ali nisu ispitivali učinak primijenjenih lijekova na sistemski upalni odgovor (84). Chloropoulou i sur. izvijestili su da postoperativna epiduralna ropivakain-morfinska analgezija nakon epiduralne anestezije jače suprimira upalni odgovor u usporedbi s intravenskom PCA-om uz primjenu morfina nakon spinalne anestezije, ali u svojem istraživanju nisu procjenjivali kognitivne funkcije bolesnika (57).

Incidencija POCD-a značajno varira među pojedinim studijama. Ta razlika može se pripisati različito postavljenoj definiciji POCD-a, promatranoj populaciji i različitoj metodologiji istraživanja. Moller i sur. navode incidenciju POCD-a 25,8 % tjedan dana i 9,9 % tri mjeseca nakon operativnog zahvata kod bolesnika starijih od 60 godina (7). Monk i sur. prikazuju incidenciju od 41,4 % prilikom otpusta iz bolnice i 12,7 % tri mjeseca nakon operativnog zahvata kod bolesnika starosne dobi 60 i više godina (19). U našoj studiji incidencija POCD-a iznosi 19 % na dan otpusta iz bolnice (7. – 8. postoperativni dan) i viša je u morfinskoj (30 %) nego u levobupivakainskoj skupini (9 %). Također, značajno su niži rezultati postoperativnog MMSE testiranja i značajno je veći broj ispitanika sa srednje teškim kognitivnim poremećajem poslije operacije u morfinskoj u odnosu na levobupivakainsku skupinu.

Prethodna istraživanja pokazala su da je glavni rizični čimbenik za pojavu POCD-a dob bolesnika iznad 60 godina (4,5,6,7,11,19). U našem istraživanju, središnja je vrijednost (medijan) dobi ispitanika 82 godine. Kao mogući rizični čimbenici za pojavu POCD-a do sada su također prepoznati niži stupanj obrazovanja, prisutnost kognitivnog oštećenja prije operacije, kronična upotreba narkotika i/ili benzodiazepina, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, renalna i hepatalna insuficijencija, alkoholizam, ASA status > 2, muški spol, vrsta i trajanje

anestezije, druga operacija, dugotrajni zahvati, postoperativne infekcije i respiratorne komplikacije (4,7,16,19,44). Da bismo procijenili utjecaj sistemskog upalnog odgovora na pojavu POCD-a, dio tih rizičnih čimbenika definirali smo kao isključne kriterije (prisutnost kognitivnog oštećenja prije operacije, kronična upotreba narkotika i/ili benzodiazepina, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, renalna i hepatalna insuficijencija, alkoholizam), te ispitanike kod kojih su bili prisutni nismo uključili u istraživanje. U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su operirani zbog pertrohanterne frakture femura jednakom operacijskom tehnikom (intramedularna fiksacija) kod koje se ne upotrebljava koštani cement i stoga ne postoji mogućnost njegove mikroembolizacije u sistemski krvotok.

Da bi se izbjegao utjecaj anestezije na pojavu POCD-a, kod svih bolesnika primijenjena je jednaka anestezijska tehnika (spinalna ili subarahnoidalna anestezija) koja prema nekim autorima pridonosi nižoj učestalosti kognitivnih poremećaja poslije operacije u usporedbi s općom anestezijom (33). D Amin i sur. zaključuju da je sistemski upalni odgovor u većoj mjeri suprimiran tijekom spinalne nego tijekom opće anestezije (63). Također, spinalna anestezija uobičajena je anestezijska tehnika za takvu vrstu operativnih zahvata, posebice u starijih bolesnika.

Kako bismo usporedili učinke postoperativno primijenjenih analgetika, morfina i levobupivakaina, na sistemski upalni odgovor i nastanak POCD-a, također smo tijekom provođenja istraživanja isključili sve pacijente koji su postoperativno primali lijekove s potencijalnim učinkom na sistemski upalni odgovor ili kognitivne funkcije.

Istraživanje je provedeno na 70 ispitanika, od čega je 6 % bilo muškog, a 94 % ženskog spola što je u skladu s činjenicom da je pertrohanterna fraktura femura, kao posljedica osteoporotičnih promjena, ozljeda koja češće pogađa ženski spol (73-75). U našem istraživanju nema značajnih razlika u poremećaju kognitivnih funkcija u odnosu na razinu obrazovanja i trajanje operacije.

Zhu i sur. navode da je primjena više od 3 doze KE nezavisni čimbenik rizika za pojavu POCD-a nakon artroplastike kuka (85). U našoj je studiji središnja vrijednost (medijan) primjene KE-a 2 doze u objema skupinama ispitanika i ne postoji povezanost između perioperativne primjene KE-a i nastanka POCD-a.

Iako mehanizam nastanka POCD-a do danas ostaje nepoznat, brojni dokazi upućuju na to da neuroinflamacija igra ključnu ulogu u patogenezi POCD-a kod ljudi i životinja. Dokazano je da kirurška trauma i bol potiču razvoj sistemskog upalnog odgovora i oslobađanje sistemskih upalnih medijatora za koje se pretpostavlja da prolaze u središnji živčani sustav kroz relativno propusnu krvno-moždanu barijeru i potiču stanice mikroglije na

lučenje dodatnih upalnih posrednika što rezultira centralnim upalnim stanjem (50,51,52). Ta uloga posebice se pripisuje proupalnim citokinima, IL-1 β , TNF-a i IL-6 (52,53).

Dosadašnja istraživanja na životinjama dokazuju da je upalni proces unutar hipokampusa odgovoran za opadanje kognitivnih funkcija nakon operacije (45,46,47). IL-6 identificiran je kao ključni posrednik gubitka volumena hipokampalne sive tvari u ispitanika srednje životne dobi i više razine IL-6 u krvi bolesnika, koje su posljedice upalnih zbivanja, negativno utječu na pamćenje i učenje (86,87). Hu i sur. zaključuju da je IL-6 neophodan i dovoljan da dovede do opadanja kognitivnih funkcija poslije operacije i da je blokator IL-6 receptora tocilizumab kandidat za prevenciju i/ili liječenje postoperativnih kognitivnih poremećaja (88). Metaanaliza dokazuje da je učestalost POCD-a povezana s koncentracijom IL-6 u plazmi bolesnika te da IL-6 može poslužiti kao biljeg za prevenciju i liječenje POCD-a (54).

Iz svega navedenog može se zaključiti da bi supresija sistemskog upalnog odgovora određenim lijekovima mogla smanjiti učestalost POCD-a. Imunosupresivni i protuupalni učinci opioida i lokalnih anestetika dobro su poznati i dokazani su na životinjskim modelima (58). *In vivo* studije pokazuju da morfin suprimira funkciju neutrofila (58), inhibira proliferaciju i diferencijaciju makrofaga (59), fagocitozu monocitima i makrofagima (61), smanjuje aktivnost NK stanica, limfocita T i B te oslobađanje TNF-a, IL-1, IL-6, IL-10 i IL-12 iz upalnih stanica (60). Postoje jasni dokazi, *in vitro* i *in vivo*, za protuupalna svojstva lokalnih anestetika (62). Najvažnijima se smatra supresija oslobađanja upalnih medijatora iz polimorfonuklearnih granulocita i inhibicija njihove migracije na mjesto djelovanja (60,62). Poznato je da su koncentracije cirkulirajućih citokina u plazmi obično niske ili nemjerljive. Plazmatska koncentracija IL-6 počinje rasti 30 – 60 minuta nakon početka operativnog zahvata i postaje značajna nakon dva do četiri sata (89). Proizvodnja citokina odražava stupanj traume tkiva (89). Najveće je povećanje IL-6 nakon velikih kirurških zahvata, kao što su ugradnja zglobnih proteza, velike vaskularne ili abdominalne operacije (89,90). Poslije tih operativnih zahvata koncentracije IL-6 maksimalne su nakon 24 sata i ostaju povišene 48 – 72 sata postoperativno (89). U skladu s tim u našem istraživanju odredili smo i usporedili razinu IL-6 prije te 24 i 72 sata nakon operacije u objema skupinama ispitanika.

U našoj studiji koncentracije IL-6 u plazmi znatno su više u morfinskoj skupini 72 sata nakon operacije nego u levobupivakainskoj skupini, ali unutar morfinske i levobupivakainske skupine nema značajne razlike u koncentraciji IL-6 kod bolesnika koji su razvili i onih koji nisu razvili POCD. Pretpostavili smo da bi ti rezultati mogli biti posljedica male veličine uzorka kao i našeg načina definiranja POCD-a. Zbog toga je korištena logistička regresija da

bi se identificirali prediktori za pojavu POCD-a u ispitivanoj populaciji. Utvrdili smo da je jedini prediktor koji je imao utjecaja na razvoj POCD-a u objema skupinama ispitanika vrijednost IL-6 72 sata poslije operacije. U skladu s tim dalo bi se pretpostaviti da bi u našem istraživanju pojava POCD-a mogla biti povezana s povišenom koncentracijom IL-6 u plazmi bolesnika, no potrebna su daljnja istraživanja koja bi to potvrdila.

Da bismo procijenili intenzitet upalnog odgovora u ispitivanoj populaciji, također smo odredili broj leukocita, DKS, CRP i fibrinogen prije te 24 sata, 72 sata i 120 sati nakon operacije. Poznato je da se postoperativno, u sklopu sistemskog upalnog odgovora, mijenja broj i funkcija leukocita kao i tipova leukocita u krvi bolesnika. Te promjene uključuju ranu sistemsku leukocitozu karakteriziranu povećanjem broja neutrofila i monocita, a smanjenjem broja limfocita i eozinofila (90). Dobro je poznato da je CRP reaktant akutne faze i dobro prepoznatljiv marker sustavne upale. Kragstjerg i sur. navode da serumski CRP raste u roku od nekoliko sati nakon kirurškog zahvata, vrhunac doseže nakon 48 – 96 sati i vraća se u normalne vrijednosti otprilike tri tjedna poslije operacije (91). Fibrinogen, također protein akutne faze čije vrijednosti rastu u upalnim stanjima (92), potiče proizvodnju proupalnih citokina uključujući IL-1 β , TNF-a i IL-6 (93).

U našem istraživanju unutar levobupivakainske skupine uočeno je da bolesnici koji su razvili POCD imaju više vrijednosti CRP-a 72 sata poslije operacije u usporedbi s bolesnicima koji nemaju POCD. Unutar morfinske skupine bolesnici koji su razvili POCD imaju više vrijednosti neutrofila 72 sata nakon zahvata u odnosu na ispitanike bez POCD-a. Te razlike u vrijednostima upalnih parametara uočene unutar levobupivakainske i morfinske skupine između ispitanika s POCD-om i bez POCD-a ukazuju na korelaciju između intenziteta upalnog odgovora i pojave POCD-a slično ostalim nedavnim studijama (94,95,96). Također, značajno niže vrijednosti limfocita 24 sata, CRP-a 72 sata i 120 sati te fibrinogena 24 i 72 sata poslije operacije u levobupivakainskoj u usporedbi s morfinском skupinom upućuju na jaču supresiju upalnog odgovora postoperativno primijenjenim levobupivakainom nego morfinom.

U objema skupinama ispitanika značajno je povećanje tjelesne temperature drugog i trećeg postoperativnog dana što upućuje na razvoj sistemskog upalnog odgovora, ali nije bilo značajne razlike između ispitivanih skupina što bi također moglo biti vezano uz veličinu uzorka.

Akutna postoperativna bol još je jedan potencijalni čimbenik rizika za pojavu POCD-a (66). Pretpostavlja se postojanje i drugih patogenetskih mehanizama, osim poticanja razvoja sistemskog upalnog odgovora i posljedične neuroinflamacije, kojima bi bolni stimulusi mogli

dovesti do POCD-a. Chi i sur. ispituju utjecaj postoperativne boli na kognitivne funkcije u starijih životinja i zaključuju da postoperativna bol doprinosi razvoju memorijskog deficita nakon anestezije i operativnog zahvata preko povećanog broja (engl. *up regulation*) hipokampalnih NMDA (N-metil-d-aspartat) receptora (64). Zhang i sur. izvještavaju da bol uzrokovana kirurškom incizijom smanjuje sinaptičku razinu NMDA receptora 2B u medijalnom prefrontalnom korteksu miševa što može dovesti do poremećaja učenja neovisno o hipokampusu i pridonijeti nastanku POCD-a (65). Osim što se kognitivni poremećaj veže uz akutnu bol, bolesnici s kroničnom boli također pokazuju deficit učenja i pamćenja (97,98). Nekoliko studija na ljudima i životinjama ukazuje na disfunkciju hipokampusa kao posljedicu neuropatske boli te na smanjen volumen hipokampusa kod starijih bolesnika s kroničnom boli (99-101). Dosadašnja istraživanja ukazuju da učinkovita postoperativna analgezija smanjuje incidenciju POD-a, skraćuje trajanje hospitalizacije i smanjuje troškove liječenja starijih bolesnika (102,103). Iz svega navedenog proizlazi da bi se postoperativnom primjenom analgetika mogla smanjiti incidencija POCD-a supresijom sistemskog upalnog odgovora ili slabljenjem bolnih stimulusa koji dovode do promjena unutar mozga. U našem istraživanju, kako bi se smanjio utjecaj boli na pojavu POCD-a, pokušali smo titrirati dozu postoperativno primijenjenih analgetika i postići $NRS \leq 3$.

Intravenska PCA morfinom i PCEA uz primjenu opioida, lokalnog anestetika ili njihove kombinacije dva su glavna dostignuća u liječenju boli nakon velikih kirurških zahvata (104-106). PCA je predložena kao sigurna i učinkovita tehnika postoperativne analgezije i smatra se „zlatnim standardom“ za ublažavanje boli nakon velikih operacija (105,106). Tehnika PCA omogućuje pacijentima samostalnu primjenu bolus doze analgetika, osiguravajući tako bolju titraciju i pravodobnu primjenu lijeka u slučaju boli (105-107). Međutim, primjena tih tehnika analgezije slabije je istražena u starijoj populaciji. Prethodne studije koje su uspoređivale intravensku PCA morfinom i intramuskularnu primjenu morfina kod starijih bolesnika pokazale su da primjena PCA učinkovitije smanjuje bol, uz manje neželjenih učinaka opioida, respiratornih komplikacija i konfuzijskih epizoda (105).

Bazalna infuzija morfina primijenjena u svrhu postoperativne PCA uz primjenu dodatnih bolus doza, prema nekim autorima, povećava potrošnju morfina, stupanj sedacije bolesnika i rizik od respiratorne depresije uz jednak analgetski učinak kao bolesnikova primjena *loading* doze i kasnijih bolus doza u slučaju boli (108). Međutim, Guler i sur. dokazuju da primjena bazalne infuzije morfina ima bolji analgetski učinak bez većih nuspojava nakon operacije srca (109). McCoy i sur. navode da primjena bazalnog protoka morfina pruža bolju analgeziju i smanjuje broj bolus doza, osobito u prva četiri sata nakon

laparotomije, bez respiratorne depresije ili drugih ozbiljnih komplikacija (110). U našoj studiji bazalna infuzija morfina primijenjena je u svrhu poboljšanja postoperativne analgezije i smanjivanja utjecaja boli na pojavu POCD-a, te njezina primjena nije dovela do prekomjerne sedacije ni drugih neželjenih učinaka morfina koji bi vitalno ugrozili bolesnika.

Dosadašnja istraživanja ukazuju na bolju postoperativnu analgeziju uz epiduralnu primjenu analgetika u usporedbi sa sistemskom primjenom (68-71,104,111). Mann i sur. zaključuju da epiduralna analgezija uz primjenu lokalnog anestetika i opioda pruža bolju analgeziju, poboljšava mentalni status i crijevnu aktivnost starijih bolesnika nakon velikih abdominalnih operacija u usporedbi s parenteralnom primjenom analgetika (112). Postoperativna epiduralna analgezija može smanjiti ishemiju miokarda nakon operativnog liječenja prijeloma kuka (113) i olakšava provođenje rehabilitacije nakon elektivnih ortopedskih procedura (67-69,114-119).

U našem istraživanju značajno je niži intenzitet boli procijenjen NRS ljestvicom tijekom svih postoperativnih dana u PCEA skupini. Vrijednosti su respiracijskih i hemodinamskih parametara unutar granica referentnog raspona u objema skupinama bolesnika tijekom provođenja istraživanja. Međutim, funkcija respiratornog i gastrointestinalnog sustava bolje je održana kod pacijenata u PCEA skupini uz veću hemodinamsku stabilnost u odnosu na PCA skupinu.

Zywiell i sur. navode da protokoli liječenja postoperativne boli koji minimaliziraju primjenu opioda imaju povoljan učinak na pojavu ranog POCD-a i da je morfin, neovisno o putu primjene (intravenski, intramuskularno, epiduralno) povezan s povećanim rizikom nastanka POCD-a (55). To je u skladu s rezultatima našeg istraživanja i nižom incidencijom POCD-a u levobupivakainskoj nego u morfinskoj skupini.

Postoje dokazi da akutna postoperativna bol može uzrokovati depresiju kao i da depresija može sniziti prag tolerancije na bol (120). Slično je i s anksioznošću. Smatra se da anksioznost može sniziti prag tolerancije na bol istodobno bitno povećavajući sam doživljaj boli (121-124) Royse i sur. zaključuju da je torakalna epiduralna analgezija učinkovitija u liječenju akutne postoperativne boli te smanjuje rizik za pojavu depresije sljedećih šest mjeseci ili duže u usporedbi s intravenskom PCA kod kardiokirurških pacijenata (125,126). Taenzer i sur. navode da depresivnost prije operacije značajno korelira s postoperativnom procjenom intenziteta boli i analgetskim potrebama bolesnika (127). De Cosmo i sur. utvrđuju da se kod pacijenata s prijeoperativno prisutnom anksioznošću i depresijom bilježi veći intenzitet boli i veća potrošnja tramadola nakon operacije (128). Depresija i anksioznost

povećavaju vjerojatnost nastanka POCD-a (16,120,129) te bi njihova procjena trebala biti dio metodologije istraživanja vezanih uz POCD (130).

U našem istraživanju nema značajne razlike u depresivnosti između ispitivanih skupina, dok je anksioznost značajno veća u morfinskoj skupini prije operacije, petog postoperativnog dana i na dan otpusta pacijenata iz bolnice. To je u skladu s dosadašnjim spoznajama i većim intenzitetom postoperativne boli kao i incidencijom POCD-a u morfinskoj u usporedbi s levobupivakainskom skupinom u ovom istraživanju.

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Prvo je ograničenje veličina uzorka. Da bi se u potpunosti ispitaio utjecaj ispitivanih lijekova na sistemski upalni odgovor i posljedičnu pojavu POCD-a, istraživanje bi trebalo provesti na većem broju ispitanika. Drugo, da bi se dokazalo da je sistemski upalni odgovor zasigurno etiološki čimbenik za razvoj POCD-a, trebalo bi odrediti koncentraciju svih proinflammatoryh citokina prije i poslije operacije. Nadalje, ako je neuroinflamacija odgovorna za POCD, za određivanje razine proupalnih citokina uz uzorke plazme bilo bi prikladno uzeti i uzorke likvora. Konačno, za postavljanje dijagnoze POCD-a trebalo bi koristiti bateriju neuropsiholoških testova.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Postoperativna PCEA uz primjenu 0,125 % levobupivakaina smanjuje incidenciju POCD-a u usporedbi s intravenskom PCA morfinom u starijih osoba podvrgnutih operativnom liječenju pertrohanterne frakture femura u spinalnoj anesteziji.
- Sistemski upalni odgovor i IL-6 mogući su etiološki čimbenici koji dovode do pojave POCD-a u ispitivanoj populaciji.
- Postoji statistički značajna povezanost između epiduralne primjene levobupivakaina i smanjenja razine nekih upalnih biljega u plazmi ispitanika.
- Protuupalno djelovanje epiduralno primijenjenog levobupivakaina moglo bi imati prednosti u sprječavanju nastanka POCD-a kod starijih bolesnika.
- Postoperativna PCEA 0,125 % levobupivakainom ima bolji analgetski učinak, smanjuje anksioznost, pruža veću hemodinamsku i respiratornu stabilnost u usporedbi s intravenskom PCA morfinom te je sigurna za primjenu u ispitivanoj populaciji.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati učinak postoperativno primijenjenih analgetika, epiduralno primijenjenog levobupivakaina i intravenski primijenjenog morfina, na sistemski upalni odgovor i koncentraciju IL-6 u plazmi i utvrditi je li intenzitet upalnog odgovora povezan s pojavom postoperativne kognitivne disfunkcije (POCD).

Nacrt studije: Randomizirani kontrolirani pokus.

Ispitanici i metode: 70 pacijenata u dobi od ≥ 65 godina koji su podvrgnuti operativnom liječenju prijeloma bedrene kosti od lipnja 2014. do rujna 2017. godine slučajnim odabirom podijeljeno je u dvije skupine po 35 ispitanika. Kod svih pacijenata primijenjena je spinalna anestezija te jedna od dviju tehnika postoperativne analgezije: PCA uz intravensku primjenu morfina ili PCEA 0,125 % levobupivakainom. Intenzitet upalnog odgovora procijenjen je određivanjem broja leukocita, DKS-a, CRP-a, fibrinogena i IL-6 iz uzoraka krvi uzetih prije i poslije operacije. Kognitivne funkcije bolesnika procijenjene su pomoću MMSE testa. Za procjenu intenziteta postoperativne boli korištena je Numerička ocjenska ljestvica, a za procjenu anksioznosti i depresije bolesnika Bolnička ljestvica za anksioznost i depresiju. Postoperativno praćenje bolesnika uključivalo je procjenu kardiorespiracijskih, gastrointestinalnih i motoričkih funkcija.

Rezultati: Incidencija POCD-a bila je značajno niža u levobupivakainskoj (9 %) u odnosu na morfinu (31 %) ($p = 0,03$) skupinu. Broj limfocita bio je značajno niži u levobupivakainskoj skupini 24 sata ($p = 0,08$) nakon zahvata. CRP je bio značajno niži u levobupivakainskoj skupini 72 sata ($p = 0,03$) i 120 sati poslije operacije ($p = 0,04$). Fibrinogen je bio značajno niži u levobupivakainskoj skupini 24 ($p = 0,003$) i 72 sata ($p = 0,02$) poslije operacije. IL-6 bio je značajno niži u levobupivakainskoj skupini 72 sata poslije operacije ($p = 0,02$). Jedini prediktor za pojavu POCD-a kod svih ispitanika bila je vrijednost IL-6 72 sata poslije operacije ($p = 0,03$). Intenzitet boli bio je značajno niži tijekom svih postoperativnih dana u levobupivakainskoj skupini ($p < 0,001$). Vrijednosti hemodinamskih i respiracijskih parametara bile su više u levobupivakainskoj skupini. Petog postoperativnog dana ($p = 0,001$) i na dan otpusta iz bolnice ($p = 0,04$) značajno su više bili anksiozni ispitanici na morfinu.

Zaključak: Postoji značajna povezanost između epiduralne primjene levobupivakaina i smanjenja razine pojedinih upalnih biljega u plazmi ispitanika. Postoperativna PCEA 0,125 %

levobupivakainom smanjuje incidenciju POCD-a, dovodi do bolje kontrole boli, pruža veću hemodinamsku i respiratornu stabilnost te smanjuje anksioznost u ispitivanoj populaciji.

Ključne riječi: PCA; POCD; prijelom bedrene kosti; sistemski upalni odgovor

9. SUMMARY

The Influence of Postoperative Analgesia on Systemic Inflammatory Response and Postoperative Cognitive Dysfunction after Femoral Fractures Surgery: Randomized Controlled Trial

Objectives: To investigate the possible effect of postoperatively applied analgesics: epidurally applied levobupivacaine or intravenously applied morphine on systemic inflammatory response and the concentration of IL-6 in plasma, as well as to determine whether the intensity of inflammatory response is related to postoperative cognitive dysfunction (POCD).

Study Design: Randomized controlled trial.

Patients and Methods: 70 patients ≥ 65 years old who underwent femoral fracture fixation from July 2014 to September 2017 were randomly assigned to two groups (35 patients in each). All patients received spinal anesthesia and one of two techniques of postoperative analgesia: IV-PCA using morphine or PCEA using 0.125% levobupivacaine. The inflammatory response was assessed by leukocyte count, leukocyte differential count, CRP, fibrinogen, and IL-6 levels in blood samples taken before and after surgery. Cognitive functions were assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE). The intensity of postoperative pain was assessed using the Numerical Rating Scale (NRS). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used for assessing anxiety and depression. Postoperative cardiorespiratory, gastrointestinal, and motor functions were evaluated.

Results: The incidence of POCD was significantly lower in the levobupivacaine group (9%) than in the morphine group (31%) ($p = 0.03$). Lymphocyte count was significantly lower in the levobupivacaine group 24 hours ($p = 0.08$) after surgery. CRP was significantly lower in the levobupivacaine group 72 hours ($p = 0.03$) and 120 hours after surgery ($p = 0.04$). Fibrinogen was significantly lower in the levobupivacaine group 24 hours ($p = 0.003$) and 72 hours ($p = 0.02$) after surgery. IL-6 values were significantly lower in the levobupivacaine group 72 hours after surgery ($p = 0.02$). The only predictor of POCD in all patients was the level of IL-6 72 hours after surgery ($p = 0.03$). NRS scores were significantly lower during all postoperative time points in the levobupivacaine group ($p < 0.001$). Postoperative

hemodynamic and respiratory parameters were higher in the levobupivacaine group. Patients receiving morphine were significantly more anxious on the fifth postoperative day ($p = 0.001$) and on the day of hospital discharge ($p = 0.04$) compared with patients receiving levobupivacaine.

Conclusions: There is a statistically significant correlation between epidural levobupivacaine and the reduction of some inflammatory markers. PCEA using 0.125% levobupivacaine reduces the incidence of POCD, provides better analgesia, hemodynamic and respiratory stability, and reduces anxiety in the study population.

Key words: Femoral Fractures; PCA; POCD; Systemic Inflammatory Response

10. LITERATURA

1. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009;110:548–55.
2. Borges J, Moreira J, Moreira A, Santos A, Abelha J. F. Impact of postoperative cognitive decline in quality of life: a prospective study. *Rev Braz Anesthesiol.* 2017;67(4):362-9.
3. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, Nassief A, Birge S, Dávila-Román VG, i sur. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001;32:2874–81.
4. Khalil S, Roussel J, Schubert A, Emory L. Postoperative Cognitive Dysfunction: An Updated Review. *J Neurol Neurophysiol.* 2015;6:290-9.
5. Page VJ, Oglesby FC, Armstrong RA. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Curr Anesthesiol Rep.* 2017;7:380-92.
6. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Advances in anesthesia* 2010;28(1):269-84.
7. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, i sur. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly; ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857–61.
8. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:951–6.
9. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2009;103(1):41–6.
10. Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. The prefrontal cortex: Executive and cognitive functions. 1.izd. New York: Oxford University Press; 1998.
11. Buñill E, Bartes A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Zapater E, i sur. Prevalence of cognitive deterioration in people over 80 years old: COGMANLLEU study. *Neurologia* 2009;24(2):102-7.
12. Glisky EL, Kong LL. Do young and older adults rely on different processes in source memory tasks? A neuropsychological study. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 2008;34(4):809-22.
13. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269:259–63.

14. Lutsenko IL. Postoperative cognitive dysfunction: the issues of diagnostics and possible prevention. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2016;20(Suppl):S8-11.
15. Wang W, Wang Y, Wu H, i sur. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2014;20:1908-12.
16. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111(8):119-25.
17. Hansen MV. Chronobiology, cognitive function and depressive symptoms in surgical patients. *Dan Med J.* 2014;61:B491.
18. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, i sur. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–44.
19. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, i sur. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18–30.
20. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14:119–22.
21. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, i sur. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344:395–402.
22. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269:2386-91.
23. Freidl W, Schmidt R, Stronegger WJ. Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:73.
24. Scott DA, Evered LA, Silbert BS. Cardiac surgery, the brain, and inflammation. *J Extra Corpor Technol.* 2014;46:15–22.
25. Goto T, Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J Anesth.* 2014;28:242–48.
26. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25(7):1393-9

27. Cox G, Tzioupis C, Calori GM. Cerebral fat emboli: a trigger of post-operative delirium. *Injury* 2011;42(Suppl 4):6–10.
28. Qing M, Shim JK, Grocott HP. The effect of blood pressure on cerebral outcome in a rat model of cerebral air embolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:424–29.
29. Höcker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, Meybohm P, Hanss R, Scholz J, i sur. Postoperative neurocognitive function and microembolus detection in patients undergoing neck dissection: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:417–24.
30. Krenk L, Kehlet H, Bæk Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg.* 2014;118:1034–40.
31. Zhu SH, Ji MH, Gao DP, Li WY, Yang JJ. Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci.* 2014;119:262–67.
32. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund HM, Kuipers CD, Hanning J, i sur. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. ISPOCD2 Investigators. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1204–10.
33. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, i sur. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:260–66.
34. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing fracture repair. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:18-26.
35. Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shockwave lithotripsy. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113(5):784-91.
36. Cai Y, Haitao H, Pengbin L, Feng G, Dong W. Association between the Apolipoprotein E4 and Postoperative Cognitive dysfunction in Elderly Patients Undergoing Intravenous and Inhalational Anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116:84-93.
37. Likhvantsev V, Grebenchikov O, Shaibakova V, Levikov D, Cherpakov R. Neuroprotective effect of volatile induction and maintenance of anesthesia (VIMA) vs total intravenous anesthesia (TIVA) during onpump coronary artery bypass grafting (CABG). *European Journal of Anesthesiology* 2013;30:51-54.

38. Bilotta F, Stazi E, Zlotnik A, Gruenbaum SE, Rosa G. Neuroprotective Effects of Intravenous Anesthetics: A New Critical Perspective. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(34):5469-75.
39. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Liguori GA, Mancuso C, Peterson MG, i sur. Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 1999;91:926–35.
40. 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;87:36-45.
41. Lin R, Zhang F, Xue Q, Yu B. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD. *The journal of Arthroplasty* 2013;28:449-64.
42. Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 2013;116:663–76.
43. Strøm C, Rasmussen LS, Sieber FE. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? *Anaesthesia* 2014;69(Suppl 1):35-44.
44. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, i sur. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* 2007;106:423–30.
45. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007;106:436–43.
46. Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol*. 2008;43:840–46.
47. Li RL, Zhang ZZ, Peng M, Wu Y, Zhang JJ, Wang CY, i sur. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. *Journal of Surgical Research* 2013;185(2):815-24.
48. Van Harten AE, Scheeren TWL, Absalom A. Re review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia* 2012;67:280–93.

49. Fidalgo AR, Cibelli M, White JP, Nagy I, Maze M, Ma D. Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice. *Neuroscience letters* 2011;498(1):63-6.
50. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *British Medical Bulletin* 2013;106(1):161-78.
51. Scholl R, Bekker A, Babu R. Neuroendocrine and Immune Responses to Surgery. *Internet J Anesthesiol.* 2012;30(3).
52. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, i sur. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol.* 2011;70:986–95.
53. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, i sur. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol.* 2010;68:360–68.
54. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e79624.
55. Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:1453–66.
56. Matthew CR, Jacques TY, Carey FM, Reid C. Postoperative Delirium in Elderly Patients After Elective Hip or Knee Arthroplasty Performed Under Regional Anesthesia. *HSS J.* 2011;7(2):151–56.
57. Chloropoulou P, Iatrou C, Vogiatzaki T, Kotsianidis I, Trypsianis G, Tsigalou C, i sur. Epidural anesthesia followed by epidural analgesia produces less inflammatory response than spinal anesthesia followed by intravenous morphine analgesia in patients with total knee arthroplasty. *Med Sci Monit.* 2013;19:73-80.
58. Colucci DG, Puig NR, Hernandez Pando R. Influence of anaesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anaesthetics* 2013;1(3):21.
59. Roy S, Ramakrishnan S, Loh HH, Lee NM. Chronic morphine treatment selectively suppresses macrophage colony formation in bone marrow. *Eur J Pharmacol.* 1991;195:359–63.
60. Lisowska B, Szymańska M, Nowacka E, Olszewska M. Anesthesiology and the cytokine network. *Postepy Hig Med Dosw(Online)* 2013;67:761-9.
61. Eisenstein TK, Hillburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell population. *J Neuroimmunol.* 1998;83:36–44.
62. Markus WH, Marcel ED. Local Anesthetics and the Inflammatory Response: A New Therapeutic Indication?. *Anesthesiology* 2000;93(3):858-75.

63. Amin O, Salah HE. The effect of general or spinal anaesthesia on pro- and antiinflammatory intracellular cytokines in patients undergoing appendicectomy using flowcytometric method. *Egyptian J Anaesth.* 2011;27:121–5.
64. Chi H, Kawano T, Tamura T, Iwata H, Takahashi Y, Eguchi S, i sur. Postoperative pain impairs subsequent performance on a spatial memory task via effects on N-methyl-D-aspartate receptor in aged rats. *Life Sci.* 2013; 93:986–93.
65. Zhang X, Xin X, Dong Y, Zhang Y, Yu B, Mao J, i sur. Surgical incision-induced nociception causes cognitive impairment and reduction in synaptic NMDA receptor 2B in mice. *The Journal of Neuroscience* 2013;33(45):17737-48.
66. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(1):50-9.
67. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, i sur. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences* 2003;58(1):76-81.
68. Foss NB, Kristensen MT, Kristensen BB, Jensen PS, Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on rehabilitation and pain after hip fracture surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005;102(6):1197–204.
69. Choi P, Bhandari M, Scott J, Douketis JD. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3): CD003071.
70. Kampe S, Weinreich G, Darr C, Eicker K, Stamatis G, Hachenberg T. The impact of epidural analgesia compared to systemic opioid-based analgesia with regard to length of hospital stay and recovery of bowel function: retrospective evaluation of 1555 patients undergoing thoracotomy. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014;9(1):175.
71. Pöpping DM1, Elia N, Van Aken HK. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014;259(6):1056-67.
72. Prakash O, Jha S. Differential diagnosis for cognitive decline in elderly. *J Geriatr Ment Health* 2016;3:21-8.
73. Mittal R, Banerjee S. Proximal femoral fractures: Principles of management and review of literature. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 2012;3(1):15-23.

74. Petros RSB, Ferreira PEV, Petros RSB. Influence of proximal femur fractures in the autonomy and mortality of elderly patients submitted to osteosynthesis with cephalomedullary nail. *Revista Brasileira de Ortopedia* 2017;52(Suppl 1):57-62.
75. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian Journal of Orthopaedics* 2011;45(1):15-22.
76. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390)*.
77. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4. izd. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006.
78. Kleinman W, Mikhail M. Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, urednici. *Clinical Anesthesiology*. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006. str.289-323.
79. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006;66(18):2321-37.
80. Prieto, B, Miguel D, Costa M, Coto D, Alvarez FV, i sur. New quantitative electrochemiluminescence method (ECLIA) for interleukin-6 (IL-6) measurement. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2010;48(6):835-38.
81. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12(3):189–98.
82. Mungas D. "In-office mental status testing: a practical guide". *Geriatrics*.1991;46 (7):54–8,63,66.
83. Stern A.F. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occupational Medicine* 2014;64:393–94.
84. Hawker GA. Measures of Adult Pain. *Arthritis Care & Research* 2011;63:240–52.
85. Shi HJ, Xue XH, Wang YL, Zhang WS, Wang ZS, Yu AL. Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015;8(3):3883-88.
86. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):484–90.

87. Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, Muldoon MF, Neumann SA SB. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosomatic medicine* 2006; 68(6):895–903.
88. Hu J, Feng X, Valdearcos M, Lutrin D, Uchida Y, Koliwad S. Interleukin-6 is both necessary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice. *Br J Anaesth.* 2017;120(3):537-45.
89. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
90. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:201–20.
91. Kragbjaerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg.* 1995;161:17–22.
92. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood* 2002;99:1053–59.
93. Hantgan RR, Simpson-Haidaris PJ, Francis CW, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. U: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AV, urednici. *Haemostasis and Thrombosis: Basis Principles and Clinical Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:203–32.
94. PA Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2017;34(11):776-84.
95. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. *The Journal of International Medical Research* 2016;44(6):1182-90.
96. Yan-Hua Zhang, Xiu-Hai Guo, Qing-Ming Zhang, Guang-Tao Yan, Tian-Long Wang. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *Int J Neurosci.* 2015;125(7): 501–6.
97. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Prog. Neurobiol.* 2011;93(3):385–404.
98. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev.* 2000;10(3):131–49.

99. Ren WJ, Liu Y, Zhou LJ, Li W, Zhong Y, Pang RP, i sur. Peripheral nerve injury leads to working memory deficits and dysfunction of the hippocampus by upregulation of TNF-alpha in rodents. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(5):979–92.
100. Zimmerman ME, Pan JW, Hetherington HP, Lipton ML, Baigi K, Lipton RB. Hippocampal correlates of pain in healthy elderly adults: A pilot study. *Neurology* 2009;73(19):1567–70.
101. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, i sur. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci.* 2012;32(17):5747–56.
102. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TSJ, i sur. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995;83:757–65.
103. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 1998;86:781–85.
104. Liu SS, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474–93.
105. Egbert AM, Parks LH, Short LM, Burnett ML. Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med.* 1990;150:1897–903
106. Hecker BR, Albert L. Patient-controlled analgesia: A randomized prospective comparison between two commercially available PCA pumps and conventional analgesic therapy for postoperative pain. *Pain* 1988; 35:115–20.
107. Bollish SJ, Collins CL, Kirking DM, Bartlett RH. Efficacy of patient-controlled versus conventional analgesia for postoperative pain. *Clin Pharm.* 1985; 4:48–52.
108. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, i sur. Guidelines on the management of postoperative pain. *J Pain.* 2016;17:131-57.
109. Guler T, Unlugenc H, Gundogan Z. A background infusion of morphine enhances patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Can J Anesth.* 2004;651:718.
110. McCoy EP, Furness G, Wright PMC. Patient-controlled analgesia with and without background infusion. Analgesia assessed using the demand: delivery ratio. *Anaesthesia* 1993;48:256–60.

111. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H: Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1992;74:362–65.
112. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, i sur. Comparison of Intravenous or Epidural Patient-controlled Analgesia in the Elderly after Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2000;92(2):433-41.
113. Scheinin K, Virtanen T, Kentala E, Uotila P, Laitio T, Hartiala J, i sur. Epidural infusion of bupivacaine and fentanyl reduces perioperative myocardial ischaemia in elderly patients with hip fracture: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44:1061–70.
114. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.* 1998;87:88–92.
115. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effect of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8–15.
116. Chelly JE, Greger J, Gebhard R, Coupe K, Clyburn TA, Buckle R. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:436–45.
117. Moiniche S, Hjortso NC, Hansen BL, Dahl JB, Rosenberg J, Gebuhr P, i sur. The effect of balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1994; 38:328–35.
118. Kehlet H. Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch. Surg.* 2004;389:244–49.
119. Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom. Manage.* 2000;19:240–48.
120. Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surgery.* 2016;16:5.
121. Carter LE, McNeil DW, Vowles KE, Sorrell JT, Turk CL, Ries BJ, i sur. Effects of emotion on pain re-ports, tolerance and physiology. *Pain Res Manag* 2002;7:21–30.
122. Szeverenyi C, Kekecs Z, Johnson A, Elkins G, Csernatony Z, Varga K. The Use of Adjunct Psychosocial Interventions Can Decrease Postoperative Pain and Improve the

- Quality of Clinical Care in Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Pain* 2018.
123. Powell R, Scott NW, Manyande A, Bruce J, Vögele C, Byrne-Davis LMT, Unsworth M, i sur. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD008646.
 124. Ziehm S, Rosendahl J, Barth J, Strauss BM, Mehnert A, Koranyi S. Psychological interventions for acute pain after open heart surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD009984.
 125. Royse C, Remedios C, Royse A. High thoracic epidural analgesia reduces the risk of long-term depression in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13:32–5.
 126. Royse C, Soeding P, Blake D, Pang J. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:93–100.
 127. Taenzer P, Melzack R, Jeans ME. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain* 1986;24:331–42.
 128. De Cosmo G, Congedo E, Lai C, Primieri P, Dottarelli A, Aceto P. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 2008;24:399–405.
 129. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression is a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:265–75.
 130. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29:409–22.

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Gordana Kristek

Akademski naslov: doktor medicine

Ustanova zaposlenja: Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

e-mail: gordanaldrmed@yahoo.com

Datum i mjesto rođenja: Osijek, 20. srpnja 1973. godine

Zaposlenje: Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Strani jezik: engleski

Obrazovanje

- 11/2016. započela subspecijalizaciju iz intenzivne medicine
- 10/2010. upisala Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
- 04/2010. položila specijalistički ispit iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja
- 04/2001. položila Državni ispit za doktore medicine
- 09/1999. diplomirala i stekla stručnu spremu sedmog (VII/I) stupnja i stručni naziv doktora medicine (prosjeck ocjena 4,41)
- 1992. – 1999. Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku
- 1988. – 1992. Jezična gimnazija u Osijeku

Zaposlenje

- 2010. – danas naslovni asistent na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
- 2010. – danas liječnik specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u KBC-u Osijek
- 2004. – 2010. specijalizant na odjelu za Anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek
- 2003. – 2004. KBC Osijek, Znanstvena jedinica, asistent na projektu 127101 „Polimorfizam VDR gena u obiteljima oboljelih od Gravesove bolesti“
- 2002. – 2003. Dom zdravlja Vukovar, liječnik opće medicine
- 2001. – 2002. HZZO u Osijeku, član liječničkog povjerenstva

1999. – 2000. Obavila pripravnički staž u KB-u Osijek i DZ-u Osijek
1997. – 1999. student demonstrator na Katedri za patologiju Medicinskoga fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku

Znanstvena i stručna aktivnost

a) Radovi u CC časopisima

Stefanić M, Karner I, Glavas-Obrovac LJ, Papić S, Vrdoljak D, **Levak G**, Krstonosić B. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with susceptibility to Graves' disease in Eastern Croatian population: case-control study. *Croat Med J.* 2005;46(4):639-46.

Kristek D, Lovrić I, Kristek J, Biljan M, **Kristek G**, Sakić K. The-proximal-femoral-nail-antirotation-PFNA-in-the-treatment-of-proximal-femoral-fractures. *Coll Antropol* 2010;34(3):937-40.

Kristek G, Radoš I, Kristek D, Kapural L, Nešković N, Škiljić S, i sur. The influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: randomized controlled trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018.

b) Radovi u ostalim časopisima

Kvolik S, Brozovic G, Rakipović-Stojanović A, Drenjančević-Haršanji I, Kristek J, Šakić K, Azenić-Venžera D, Vidović D, Kovačić B, **Kristek G**. More hemodynamic changes in hypertensive versus non-hypertensive patients undergoing breast cancer surgery in general anesthesia – a prospective clinical study. *Med Glas* 2009;6:97-103.

Kristek G, Haršanji Drenjančević I, Kvolik S, Gulam D, Ružman T. The use of an ultrasound-guided popliteal block for hallux valgus surgery in a patient with myasthenia gravis. *Period biol* 2013;115:265-66.

Haršanji Drenjančević I, Drenjančević D, Gulam D, Kvolik S, Ružman T, **Kristek G**. Arterial pressure and heart rate changes in patients during „beach chair position“ for shoulder surgery: comparison of the regional and general anesthesia techniques. *Period biol.* 2015;117(2):277-80.

Ružman T, Ružman N, **Kristek G**, Haršanji Drenjančević I, Gulam D, Kvolik S. Patient satisfaction with regional anesthesia in ortopedic surgery. Period biol. 2015;117(2):297-301.

Škiljić S, **Kristek G**, Nešković N, Azenić D, Kvolik S. Postresuscitation therapeutic hypothermia using endovascular cooling method – case report. The Second Belgrade Anaesthesia Forum Proceedings 2017:232:36

c) Kongresni sažetci

Haršanji Drenjančević I, Černohorski H, Kristić M, Venžera-Azenić D, Tot OK, **Kristek G**. Nenamjerno predoziranje epiduralnom injekcijom morfina. Knjiga sažetaka 3. hrvatskog kongresa iz liječenja boli Hotel Osijek, Osijek, 22. – 24. svibnja 2014.

Škiljić S, Ivić D, **Kristek G**. Satisfaction with regional anesthesia in parturients undergone caesarean section. Period biol. 2015;117(2):332-33.

Tot OK, Venžera-Azenić D, Škiljić S, Došen G, **Kristek G**. Djeca darivatelji organa kucajućeg srca. Zbornik radova drugog beogradskog anestezijskog foruma „Novine u anesteziologiji, reanimatologiji i intenzivnom liječenju“, Beograd, 21. – 23. travnja 2017.

Nešković N, Škiljić S, **Kristek G**, Kvolik S. Intoksikacija gama-butirolaktonom (GBL). Zbornik radova drugog beogradskog anestezijskog foruma „Novine u anesteziologiji, reanimatologiji i intenzivnom liječenju“, Beograd, 21. – 23. travnja 2017.

Kristek G, Radoš I, Kristek D, Škiljić S, Nešković N, Haršanji Drenjančević I, Tot OK. Usporedba učinkovitosti epiduralne i intravenske pacijentom kontrolirane analgezije u starijih bolesnika nakon operativnog liječenja prijeloma bedrene kosti. Knjiga sažetaka 4. hrvatskog kongresa iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek 17. – 19. svibnja 2018.

Nagrade

Prva nagrada za poster „Usporedba učinkovitosti epiduralne i intravenske pacijentom kontrolirane analgezije u starijih bolesnika nakon operativnog liječenja prijeloma bedrene kosti“, 4. hrvatski kongres iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek 17. – 19. svibnja 2018.

12. PRILOZI

Prilog 1. MMSE test (engl. *Mini-Mental State Examination*)

Prilog 2. Bolnička ljestvica za anksioznost i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Prilog 1. MMSE test (engl. Mini-Mental State Examination)



Standardna verzija

Plavi oblik

Ime i prezime _____ Dob _____ Spol M Ž

Datum ispitivanja _____ Ispitivač _____

Godine završene škole _____ Svrha ispitivanja _____

Procjena stupnja svijesti **0001831**

budan/
reagibilan pospan stuporozan komatozan/
nereagibilan

Upute: Riječi napisane masnim slovima treba jasno i polagano naglas pročitati ispitaniku. Zamjenske čestice napisane su u zagradi. MMSE-2 se primjenjuje nasamo i na materinjem jeziku ispitanika. Zaokružite 0 kad je odgovor netočan, te 1 kad je odgovor točan. Započnite testiranje na sljedeći način:

Sada bih vam postavio neka pitanja vezana uz vaše pamćenje.

REGISTRACIJA

Pazljivo poslušajte. Reći ću vam tri riječi. Kada stanem, vi ih ponovite. Jeste li spremni?

Riječi su ... **SOK** [stanite], **OSJETLJIV** [stanite], **PRIJE** [stanite]. Sada vi ponovite ove riječi.

[Ponovite do tri puta, no bodujte samo prvi pokušaj.]

ODGOVOR

REZULTAT
(zaokružiti jedno)

SOK	_____	0	1
OSJETLJIV	_____	0	1
PRIJE	_____	0	1

Sada pokušajte zapamtiti ove riječi. Za nekoliko minuta ponovno ću tražiti da ih ponovite.

VREMENSKA ORIJENTACIJA

Koji je danas dan? Koja je ...

godina?	_____	0	1
godišnje doba?	_____	0	1
mjesec u godini?	_____	0	1
dan u tjednu?	_____	0	1
datum?	_____	0	1

PROSTORNA ORIJENTACIJA*

Gdje smo mi sada? U kojoj smo...

državi (ili pokrajini)?	_____	0	1
županiji (ili gradu/općini)?	_____	0	1
gradu/općini (ili dijelu grada/gradskoj četvrti)?	_____	0	1
zgradi (naziv ili vrsta)?	_____	0	1
katu u zgradi (broj sobe ili adresa)?	_____	0	1

* Mogu se primijeniti i zabilježiti i druge riječi za mjesta koje su primjerene okolnostima i povećavaju točnost.

DOSJEĆANJE

Koje su bile tri riječi koje sam vas zamolio da zapamtite? [Nemojte nuditi nikakvu pomoć.]

SOK	_____	0	1
OSJETLJIV	_____	0	1
PRIJE	_____	0	1

Ako primjenjujete MMSE-2:SV, prepisite ukupan bruto rezultat iz MMSE-2:KV u za to predviđeni prostor na vrhu 2. stranice i nastavite primjenu.

MMSE-2:KV
ukupan bruto rezultat
(najviše 16 bodova)



MMSE copyright © 1975, 1998, 2001 and MMSE-2 copyright © 2010 by MiniMental, LLC. Published 2001, 2010 by Psychological Assessment Resources, Inc. © 2011. Naklada Slap za prijevod na hrvatski jezik. Sva prava pridržana. Sva prava izdavanja Publikacije pridržava Naklada Slap, Republika Hrvatska. Zabranjeno umnožavanje u bilo kojem obliku. Oznaka narudžbe: MMSE-2:SV plavi oblik (50 kom.) 301-04



9 789531 916240

OBRAZAC JE OTISNUT U BORDO I PLAVOJ BOJI NA BIJELOM PAPIRU.

AKO VAŠ PRIMJERAK NIJE DVOBOJAN, TADA JE KOPIRAN PROTIVNO ZAKONU O AUTORSKOM PRAVU.

MMSE-2:KV
ukupan bruto rezultat

(najviše 16 bodova)

PAŽNJA I RAČUNANJE [serijsko oduzimanje sedmica]

Sada ću vas zamoliti da oduzmete sedam od 100. Nakon toga nastavite oduzimati sedam od svakog rezultata koji dobijete, dok vam ne kažem da stanete.

Koliko je 100 manje 7?	[93]	_____	0	1
Ako je potrebno, kažite: Nastavite.	[86]	_____	0	1
Ako je potrebno, kažite: Nastavite.	[79]	_____	0	1
Ako je potrebno, kažite: Nastavite.	[72]	_____	0	1
Ako je potrebno, kažite: Nastavite.	[65]	_____	0	1

Dajte po jedan bod za svaki točan odgovor. Odgovor se smatra točnim ako je za sedam manji od prethodnog odgovora, čak i kad je prethodni odgovor bio netočan.

IMENOVANJE

Što je ovo? [Pokažite na oko.]	_____	0	1
Što je ovo? [Pokažite na uho.]	_____	0	1

PONAVLJANJE

Sada ću vas zamoliti da ponovite ono što ja kažem. Jeste li spremni? DANAS JE LIJEP, SUNČAN DAN, ALI PREVIŠE TOPAO. Sada vi ponovite. [Sačekajte da ispitanik odgovori i zabilježite njegov odgovor doslovno. Ponovite još samo jedanput, ako je potrebno.]

DANAS JE LIJEP, SUNČAN DAN, ALI PREVIŠE TOPAO.	_____	0	1
--	-------	---	---

Odvojite zadnju stranicu ovog obrasca. Prepolovite odvojenu stranicu po vodoravnoj perforiranoj liniji. Upotrijebite gornju polovicu odvojene stranice, u kojoj se nalaze tri oblika, kao podražaj za zadatak razumijevanja. Donju polovicu ove stranice koristit ćete kao podražaj u zadatku čitanja ("ZATVORITE OČI"). Stražnju stranu gornje polovice odvojenog papira koristit ćete kao obrazac za podražaj i odgovor u zadatku crtanja (presijecajući peterokuti), a donju polovicu stranice (praznu) kao obrazac za odgovore u zadatku pisanja.

RAZUMIJEVANJE

Pažljivo me poslušajte jer ću vas zamoliti da nešto učinite. [Pokažite ispitaniku geometrijske likove na stranici za podražaj]. Pogledajte ove slike i pokažite krug, zatim pokažite kvadrat, te nakon toga pokažite trokut.

Ispravan odgovor	Opažena reakcija
○	_____
□	_____
△	_____

0 1
0 1
0 1

ČITANJE

[Pokažite ispitaniku stranicu s podražajnim riječima.] Molim vas da učinite što piše.

ZATVORITE OČI	_____	0	1
---------------	-------	---	---

PISANJE

[Stavite prazan papir pred ispitanika i dajte mu običnu ili kemijsku olovku.]

Molim vas da napišete jednu rečenicu. [Ako ispitanik ne reagira, kažite: Napišite o tome gdje živite.]

Dajte 1 bod ako je rečenica razumljiva i sadrži subjekt i predikat. Zanimajte gramatičke ili pravopisne greške.

CRTANJE

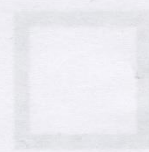
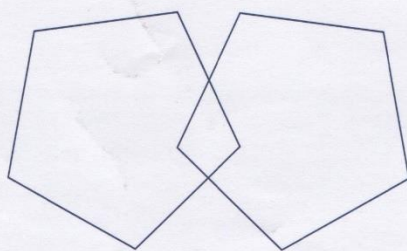
[Pokažite presijecajuće peterokute na obrascu i dajte mu običnu ili kemijsku olovku.] Molim vas da precrtate ovaj oblik. Dajte 1 bod ako se crtež sastoji od dva peterokuta koji u presjeku daju četverokut.

MMSE-2:SV
ukupan bruto rezultat

(najviše 30 bodova)



ZATVORITE OČI



ZATVORITE OČI

Prilog 2. Bolnička ljestvica za anksioznost i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HADS

Sada ću Vam postaviti nekoliko pitanja o tome kako se osjećate. Molim Vas da od ponuđena četiri odgovora odaberete onaj koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali prošlog tjedna.

A I. Osjećam se napeto ili uzbuđeno:

- | | |
|-----------------|---|
| 1. skoro uvijek | 3 |
| 2. često | 2 |
| 3. povremeno | 1 |
| 4. uopće ne | 0 |

D II. Još uvijek uživam u stvarima u kojima sam nekada uživao/la:

- | | |
|--------------------------|---|
| 1. potpuno u istoj mjeri | 0 |
| 2. ne toliko kao nekada | 1 |
| 3. samo malo | 2 |
| 4. skoro nimalo | 3 |

A III. Dobijem neki zastrašujući osjećaj kao da će se nešto užasno dogoditi:

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1. potpuno jasno i prilično loše | 3 |
| 2. da, ali ne previše loše | 2 |
| 3. pomalo, ali to me ne brine | 1 |
| 4. uopće ne | 0 |

D IV. Znam se smijati i uočiti smiješnu stranu života:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. isto onoliko kao i uvijek | 0 |
| 2. sada više ne u tolikoj mjeri | 1 |
| 3. sada više uopće ne u tolikoj mjeri | 2 |
| 4. uopće ne | 3 |

A V. U misli mi dolaze brige:

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. jako često | 3 |
| 2. često | 2 |
| 3. povremeno, ali ne previše često | 1 |
| 4. samo u nekim trenucima | 0 |

D VI. Osjećam se veselo:

- | | |
|-----------------|---|
| 1. uopće ne | 3 |
| 2. ne često | 2 |
| 3. ponekad | 1 |
| 4. skoro uvijek | 0 |

A VII. Mogu se udobno smjestiti i osjećati se opuštenim/om:

- | | |
|-------------|---|
| 1. potpuno | 0 |
| 2. obično | 1 |
| 3. ne često | 2 |
| 4. uopće ne | 3 |

D VIII. Osjećam se kao da sam usporen/a:

- | | |
|-----------------|---|
| 1. skoro uvijek | 3 |
| 2. jako često | 2 |
| 3. ponekad | 1 |
| 4. uopće ne | 0 |

A IX. Dobijem neki zastrašujući osjećaj kao da mi se javlja nervoza u trbuhu:	
1. uopće ne	0
2. povremeno	1
3. prilično često	2
4. jako često	3
D X. Izgubio/la sam zanimanje za svoj izgled:	
1. potpuno	3
2. ne brinem o svojem izgledu onoliko koliko bih trebao	2
3. možda dovoljno ne brinem o svojem izgledu	1
4. brinem o svojem izgledu kao i do sada	0
A XI. Osjećam se nemirnim/om, kao da moram biti u pokretu:	
1. u velikoj mjeri	3
2. prilično puno	2
3. ne jako puno	1
4. uopće ne	0
D XII. S uživanjem se radujem stvarima:	
1. onoliko koliko i uvijek	0
2. nešto manje nego prije	1
3. prilično manje nego prije	2
4. skoro nimalo	3
A XIII. Iznenada me uhvati panika:	
1. jako često	3
2. prilično često	2
3. ne jako često	1
4. uopće ne	0
D XIV. Znam uživati u dobroj knjizi, dobroj emisiji na radiju ili TV-u:	
1. često	0
2. ponekad	1
3. ne često	2
4. jako rijetko	3