

# Utjecaj primjene deksametazona u spinalnoj anesteziji kod prijeloma bedrene kosti

---

Šakić, Livija

Doctoral thesis / Disertacija

2017

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:407336>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Livija Šakić**

**Utjecaj primjene deksametazona u  
spinalnoj anesteziji kod prijeloma  
bedrene kosti**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2017.

- U istraživanju su sudjelovali pacijenti liječeni na Klinici za kirurgiju i Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
- Uzorci krvi su obrađeni u laboratoriju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Dinko Tonković, dr.med.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojem mentoru prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću na svesrdnoj pomoći u izradi ove disertacije i svim medicinskim djelatnicima Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i Klinike za kirurgiju Kliničke bolnice «Sveti Duh», Zagreb.

Zahvaljujem se djelatnicima u laboratoriju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Kliničke bolnice «Sveti Duh», Zagreb.

Posebno dugujem zahvalnost doc.dr.sc. Milanu Miloševiću na pomoći u statističkoj obradi podataka.

Osobito mi je drago zahvaliti dr. Nicholas Bruce Scott pred kojim sam prvi puta prezentirala poster na ESRA-i 2012. u Bordeaux, koji je tada u raspravi ukazao na probleme u traumatologiji i rasvijetlio moje ideje za disertaciju.

Najviše se zahvaljujem mojim roditeljima da sam odrastala u struci koju volim.

Istraživanje je sastavni dio projekta MZOS-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu "Imunološki odgovor na kirurški stres u regionalnoj i općoj anesteziji".  
N:108-00000-3433; te se svim suradnicima od srca zahvaljujem.

## Popis oznaka i kratica:

ACTH –adrenokortikotropni hormon  
ANOVA- Analysis of variance between groups  
APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme  
ASA- American Society of Anesthesiologist physical status  
CAM- confusion assessment method  
CRH- kortikotropni hormon  
CRP- C-reactive protein  
CSL- cerebrospinalni likvor  
CVT- centralni venski tlak  
DA- daltoni  
DLSA- spinalna anestezija s levobupivakainom i deksametazonom  
DST- deksametazon supresijski test  
HHN os- osovina hipotalamo-hipofiza-nadbubrežna žlijezda  
IL- interleukin  
I.m.- intramuskulano  
Intraop.- intraoperacijski  
I.v. – intravenski  
LA- lokalni anestetik  
LSA- spinalna anestezija s levobupivakainom  
Min- minuta  
MI- mililitar  
MRI-magnetska rezonanca  
MT-molekularna težina  
NK- (prema engl. *natural killer cells*) prirodno ubilačke stanice  
NADPH- nicotinamide adenine dinucleotide phosphate  
PEP- parcijalna endoproteza  
PGE- prostaglandin  
POKD- poslijeoperacijski kognitivni poremećaj  
Postop.- poslijeoperacijski  
PPBK- proksimalni prijelom bedrene kosti  
Preop.- prijeoperacijski  
PV – protrombinsko vrijeme  
RTG- rentgenska snimka  
SA- spinalna anestezija  
SIRS- sustavni upalni odgovor  
SŽS- središnji živčani sustav,  
Th- (prema engl. *T-helper*) pomagački limfocit T  
TNF- (prema engl. *tumor necrosis factor*) čimbenik tumorske nekroze  
TNS- tranzitorni neurotoksični sindrom  
TM- tjelesna masa  
VAS- vizualno analogna skala

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Proksimalni prijelom bedrene kosti .....	1
1.1.1. Krvarenje, hipotenzija i transfuzija.....	3
1.1.2. Akutna bol kod proksimalnog prijeloma bedrene kosti .....	4
1.1.3. Morbiditet i mortalitet u pacijenata s prijelomom bedrene kosti.....	8
1.2. Neuroendokrini stresni odgovor na ozljedu i kirurgiju.....	10
1.2.1. Kortizol.....	11
1.2.2. Hiperglikemija i stres.....	12
1.2.3. Kortizol i kognitivni poremećaj.....	13
1.2.4. Odgovor akutne faze na traumu i kirurgiju.....	14
1.3. Intratekalni lokalni anestetici i adjuvansi.....	15
1.3.1. Likvor.....	15
1.3.2. Lokalni anestetici.....	16
1.3.3. Intratekalna primjena lokalnih anestetika.....	17
1.3.4. Levobupivakain.....	18
1.3.5. Neanestetičko djelovanje lokalnih anestetika.....	20
1.3.6. Deksametazon i drugi steroidi u liječenju boli .....	22
1.3.7. Opioidi i druga pomoćna sredstva.....	27
1.4. Spinalna anestezija za kirurške zahvate kod prijeloma bedrene kosti.....	28
1.4.1. Preoptimizacija i kontraindikacije za neuraksijalnu anesteziju.....	28
1.4.2. Regionalna anestezija.....	29
1.4.3. Spinalna anestezija.....	31
1.4.4. Usporedba utjecaja regionalne i opće anestezije na kirurški stresni odgovor.....	33
1.4.5. Liječenje poslijeoperacijske boli kod prijeloma bedrene kosti.....	34
1.5. Poslijeoperacijski poremećaj svijesti .....	35
1.5.1. Poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija .....	35
1.5.2. Čimbenici rizika i evaluacija kognitivnog poremećaj .....	37
1.5.3. Prevencija poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja .....	38
2. HIPOTEZA.....	39
3. CILJEVI RADA.....	40

4.	ISPITANICI I METODE	41
4.1.	Etička načela	41
4.2.	Ispitanici i metode	41
4.3.	Način određivanja vrijednosti kortizola u perifernoj krvi	43
4.4.	Procjena poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja	44
4.5.	Statistička analiza podataka	46
5.	REZULTATI	47
5.1.	Demografski podatci i perioperacijske vrijednosti pacijenata s proksimalnim prijelomom bedrene kosti	47
5.2.	Razlike u trajanju nastupa neurološkog bloka, trajanje analgezije, promjeni svijesti, trajanja hospitalizacije i vremena od operacija do otpusta iz bolnice između ispitivanih skupina (DLSA i LSA) i spinalnoj anesteziji	50
5.3.	Prijeoperacijske i poslijeoperacijske vrijednosti laboratorijskih parametara u pacijenata u anesteziji	55
5.4.	Razlike u promatranim vrijednostima VAS-a, vrijednosti kortizola i serumske glukoze između ispitivanih skupina	56
5.5.	Korelacije promatranih kliničkih i laboratorijskih parametara	59
5.6.	Korelacije promatranih kliničkih parametara sa zbrojevima VAS, razinom kortizola i glukoze prije i nakon operacija u DLSA/ LSA skupini	61
5.7.	Razlike u kliničkim parametrima između DLSA i LSA s obzirom na vrste prijeloma: razlike u zbroju VAS, kortizola i stanju svijesti	63
5.8.	Korelacija zbroja VAS i kortizola s promjenom stanja svijesti i nastankom komplikacija u ispitivanim skupinama	69
5.9.	Predikcija pripadnosti skupini s poremećajem svijesti: binarna logistička regresija	70
5.10.	Korelacijski koeficijenti trajanja operacije, gubitka krvi, transfuzijske nadoknade i hematoloških parametara tijekom i nakon operacije s obzirom na vrstu operacije i anestezije	71
5.11.	Korelacijski koeficijenti poremećaja svijesti, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na tipove operacija i ispitivane skupine	76
6.	RASPRAVA	77
7.	ZAKLJUČCI	88
8.	SAŽETAK	90
9.	SUMMARY	92
10.	POPIS LITERATURE	94
11.	BIOGRAFIJA	108

## 1. UVOD

Kod pacijenata starije životne dobi s proksimalnim prijelomom bedrene kosti (PPBK) postoji visok rizik od perioperacijskoga morbiditeta i mortaliteta, što bi se moglo smanjiti odgovarajućom žurnom kirurškom korekcijom, djelotvornim perioperacijskim liječenjem i ranom visokokvalitetnom rehabilitacijom. U objedinjenim hitnim prijama definirana je smjernica da se pacijenta zaprimi unutar četiri sata od prijeloma, operira unutar 24 sata nakon donošenja odluke iskusnoga tima anesteziologa i kirurga - po potrebi se uključuju i druge medicinske struke (tzv. multidisciplinarni pristup) - te da se kirurški zahvat ne odgađa više od 48 sati od prijma pacijenta, osim ako je potrebno napraviti reverziju određenoga lijeka. Navedeni standardi zahtijevaju istraživanje, reorganizaciju i daljnje poboljšanje kvalitete u perioperacijskom pristupu i liječenju (1, 2).

Periferni senzitivirajući signali boli, u kirurgiji povezanoj s ozljedom tkiva, interpretiraju se na jednak način kao traumom izazvana ozljeda. Osjet intenziteta boli mijenja se ovisno o intenzitetu traume, kvaliteti i trajanju stimulusa, odnosno bolnog podražaja.

U kirurgiji i traumi tkiva uspostavlja se kaskada događanja borbe s infekcijom, ograničavajući na taj način daljnje oštećenje, a s ciljem reparacije tkiva. Taj proces uključuje nocicepciju, upalu i remodeliranje živčanih stanica. Proupalni citokini (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) induciraju perifernu i središnju živčanu senzitivaciju do najviše svjesnosti osjećaja boli, uglavnom ograničavajući daljnju ozljedu i okruženje od infekcije.

Odloženo liječenje PPBK-a i veliki kirurški zahvati izazivaju snažnu imunosupresiju koja može utjecati na odloženo cijeljenje rana, neželjene infekcije i sepsu kao najčešći uzrok kasne smrti. Pitanje je poboljšava li intratekalna primjena deksametazona kvalitetu anestezije i ishod kod pacijenata s prijelomom bedrene kosti u odnosu na spinalnu anesteziju samo s lokalnim anestetikom?

### 1.1. Proksimalni prijelomi bedrene kosti

PPBK u pacijenata starije životne dobi, kao što je već spomenuto, donosi značajan mortalitet i morbiditet. Moguće je da povišeni kortizol doprinosi kataboličkim promjenama i produljenom zarastanju rana i obnavljanju kosti na mjestu prijeloma. Povišena razgradnja proteina događa

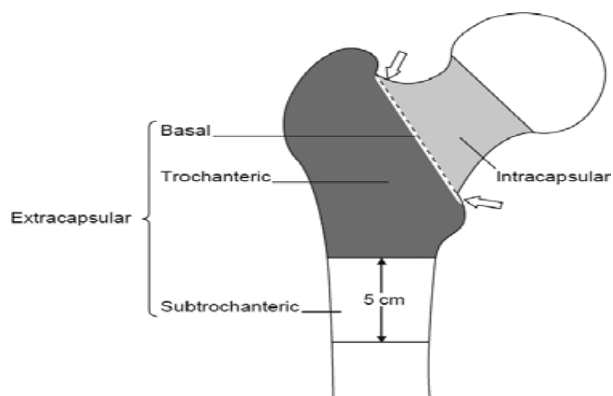


se kod neozlijeđenih mišića uslijed ograničene mobilizacije osoba s već oslabljenom mišićnom funkcijom (3).

Pacijenti sa PPBK-om pokazuju prolongirani adrenokortikalni odgovor na ozljedu. Poznato je da je kortizol u plazmi dva do tri tjedna povišen kod starijih nego u mlađih pacijenata sa sličnim ili jačim ozljedama ili u kontrolnoj skupini zdravih osoba starije dobi (4). Povišenje kortizola je značajno i ove razlike traju najmanje osam tjedana (5).

Poslijeoperacijska serumska koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) i citokina raste drastično u pacijenata starije dobi sa PPBK-om i prediktor je mogućih komplikacija i smanjene mentalne funkcije. Visoka razina IL-6 (6) povezana je sa sporijim oporavkom funkcije donjih ekstremiteta poslije ozljede zgloba kuka (7).

Proksimalni prijelom bedrene kosti najčešći je uzrok prijma pacijenata starije dobi za kirurški zahvat s pet do osampostotnim mortalitetom u prva tri mjeseca poslije operacije (8). Riječ je o prijelomu gornje četvrtine bedrene kosti, gdje se linija prijeloma proteže u različitim smjerovima, ovisno o snazi uzroka prijeloma. Prijelom zgloba kuka, u odnosu na kapsulu zgloba kuka, može se klasificirati kao intrakapsularni i ekstrakapsularni prijelom. PPBK ovisno o anatomskoj lokalizaciji, može se klasificirati na: intrakapsularne prijelome vrata i glave bedrene kosti, te ekstrakapsularne trohanterične, intertrohanterične i subtrohanterične prijelome, prikazano u slici 1 (9, 10).



Slika 1. Opisna lokalizacija prijeloma proksimalnog dijela bedrene kosti. Strelice pokazuju inserciju kapsule zgloba.

Prijelomi zgloba kuka bez pomaka kosti mogu se liječiti konzervativno, ali postoji rizik koštanoga pomaka u 30 do 50 % pacijenata s prijelomom. Intrakapsularni prijelomi bez pomaka liječe se internom fiksacijom s više vijaka, a najčešće parcijalnim endoprotezama kuka.

Neliječena ozljeda glave bedrene kosti s pomakom kosti može dovesti do avaskularne nekroze s klinički bolnim kukom i ograničenom funkcijom te indiciranom implantacijom cementirane endoproteze zgloba kuka (11).

Ekstrakapsularni prijelomi kirurški se fiksiraju vijcima (intertrohanterični prijelomi) ili, rjeđe, s proksimalnim femoralnim intramedularnim čavlom.

Veće periostalne ozljede uzrokovane ekstrakapsularnim prijelomima bolnije su od intrakapsularnih prijeloma.

### **1.1.1. Krvarenje, hipotenzija i transfuzija krvi**

Očekivano krvarenje i gubitak krvi kod intrakapsularnih prijeloma u vrijeme ozljede je minimalno jer je na mjestu prijeloma slaba cirkulacija, a kapsula zgloba kuka omogućuje tamponadu i zaustavljanje krvarenja. Gubitak krvi kod ekstrakapsularnih prijeloma može biti veći od 1000 ml, a kod pomaka većih koštanih ulomaka veći su gubiteci krvi. Promjene u koagulaciji i fibrinolizi u velikoj kirurgiji mogu biti modificirane liječenjem boli neuralnim blokadama.

Oko 40 % pacijenata sa PPBK-om ima prijeoperacijsku anemiju koja može biti posljedica krvarenja zbog ozljede, hemodilucije, pothranjenosti i kronične bolesti. Poslijetraumatska hemoragija i hemodilucija mogu biti uzrok akutnog perioperacijskog pada koncentracije hemoglobina (Hb). Pacijenti koji su bili anemični prije operacije, vjerojatno će biti i poslije operacije s rizikom ishemije miokarda i cerebralnom ishemijom (12).

Kompletna crvena krvna slika, ureja, kreatinin, analiza elektrolita potrebni su prije kirurškoga zahvata, dok su koagulacijski status i radiografija toraksa potrebni ako postoji indikacija.

Prihvatljive kontraindikacije za operacijski zahvat i anesteziju su koncentracija hemoglobina (Hb) < 8g/dl, koncentracija natrija (Na) u plazmi < 120 ili > 150 mmol/L i koncentracija kalija (K) < 2.8 ili > 6.0 mmol/L, nekontrolirani dijabetes, nekontrolirana ili akutna ventrikulska dekompenzacija, korektibilne kardijalne aritmije s frekvencijom ventrikula > 120/min, torakalna infekcija sa sepsom i reverzibilne koagulopatije.

Potreba za transfuzijom krvi je općenito veća u pacijenata starije dobi sa PPBK-om u odnosu na elektivnu kirurgiju. Transfuzija krvi indicirana je ako je Hb < 9 g/dl, ili Hb < 10 g/dl te ako postoji ishemija miokarda. Ako je Hb 10–12 g/dl, potrebno je pripremiti dva koncentrata eritrocita (KE) s interakcijom. Revizijska kirurgija ili ugradnja endoproteze kod PPBK-a

popraćena je velikim intraoperacijskim gubitcima krvi s indikacijom za autotransfuziju *Cell salvage* ili transfuziju homologne krvi s ponovljenom analizom krvne slike. Izmjerena leukocitoza u 45 % i neutrofilija u 60 % pacijenata može biti prije reakcija sustavnoga upalnog odgovora (*prema engl. Systemic inflammatory response syndrome, SIRS*), a ne pokazatelj moguće infekcije (13).

Broj hipotenzivnih epizoda tijekom operacijskoga zahvata zbog mogućega jačeg krvarenja bio je pojedinačno najznačajniji rizični čimbenik povezan s pojavom recidiva bolesti nakon resekcije metastaze kolorektalnog karcinoma na jetri (14). Točan mehanizam kojom intraoperacijska hipotenzija uzrokuje ubrzano pojavljivanje i/ili metastaziranje maligne bolesti nije do kraja jasan, ali aktivacija neuroendokrinoga sustava može imati inhibicijski učinak na antitumorsko djelovanje, posebice NK stanica i limfocita (15). Transfuzija alogene krvi potiče imunosupresiju, iako mehanizam i dalje ostaje nejasan. Nedavno se pokazalo da alogena transfuzija krvi vjerojatno potiče na produkciju imunosupresivnih Th2 citokina kao što su IL-4 i IL-10 (16).

Imunosupresija inducirana hipotermijom i poslijeoperacijskom boli vjerojatno je posredovana aktivacijom neuroendokrinoga sustava, jer intraoperacijska hipotermija smanjuje funkciju neutrofila, potičući termoregulacijsku vazokonstrikciju posredovanu autonomnim živčanim sustavom. Poslijeoperacijska bol također aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) (*prema engl. hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA axis*) (17). Vrijeme trajanja kirurškoga zahvata je vrlo važan čimbenik koji utječe na morbiditet, mortalitet i vrijeme hospitalizacije. Odlaganje kirurškoga zahvata povezano je s produljenom hospitalizacijom što je dokazano metaanalizama te podiže stopu morbiditeta (hipertenzija, pneumonija, tromboembolijske komplikacije) i mortaliteta (9, 18).

Operacijski zahvat u pacijenata starije dobi se često odlaže jer je potrebna dodatna dijagnostika i optimalizacija pacijenata, iako nema podataka da je odlaganjem kirurškoga zahvata i prijeoperacijskom stabilizacijom došlo do poboljšanja u ishodu. Ipak korist kirurgije mora biti balansirana s rizikom izvjesnoga neliječenog stanja.

### **1.1.2. Akutna bol kod proksimalnoga prijeloma bedrene kosti**

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (*International Association for the Study of Pain – IASP*) bol se definira kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo

povezano sa stvarnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili je tim načinom opisano (19). Akutna je bol izazvana određenom bolesti ili ozljedom i ima korisnu biološku svrhu upozorenja, a povezana je sa spazmom skeletnih mišića i aktivacijom simpatičkog živčanog sustava te je samoograničena (20).

Prema trajanju bol može biti akutna i kronična. Akutna je bol normalni, predvidljivi fiziološki odgovor na kemijski, temperaturni ili mehanički podražaj izazvan kirurškim postupkom, ozljedom ili akutnom bolešću. To je biološki odgovor na mogući štetni uzrok koji ugrožava tjelesni integritet. Uobičajeno je to kratak intenzivan bolni doživljaj praćen nizom negativnih sustavnih učinaka.

Patofiziološke promjene uzrokovane ozljedom tkiva gotovo su identične patofiziološkim promjenama kod perioperacijske boli. Ozljeda tkiva gotovo uvijek stvara iznenadnu ostru bol praćenu neurokemijskim promjenama vezanim s upalnim odgovorom. Neuroendokrini odgovor i proupalni citokini induciraju perifernu i centralnu živčanu senzitivaciju do najviše svjesnosti osjećaja boli, uglavnom ograničavajući daljnju ozljedu i stvarajući okruženje sprječavanja infekcije.

PPBK i veliki kirurški zahvati izazivaju snažnu imunosupresiju koja utječe na odloženo cijeljenje rana, komplikacije uslijed infekcija i sepsu kao najčešći uzrok kasne smrti poslije traume. Kod akutne boli živčani je sustav obično intaktan, poglavito ako je akutna bol uzrokovana traumom, kirurgijom, akutnim medicinskim stanjima ili fiziološkim procesima kao npr. porod (21). Klinički simptomi akutne boli posljedica su autonomne simpatičke aktivnosti koja može biti potencijalno štetna, kao što je hipertenzija, tahikardija, vazokonstrikcija, znojenje, ubrzana respiracija, mišićni spazmi, povišena gastrointestinalna sekrecija sa sniženim motilitetom crijeva, povišen tonus sfinktera, retencija urina, venska staza i potencijalna tromboza te plućna embolija, anksioznost, konfuzija i delirij koji mogu utjecati na ishod liječenja. Bol obično prestaje kad rana zacijeli ili se opće stanje poboljša (7).

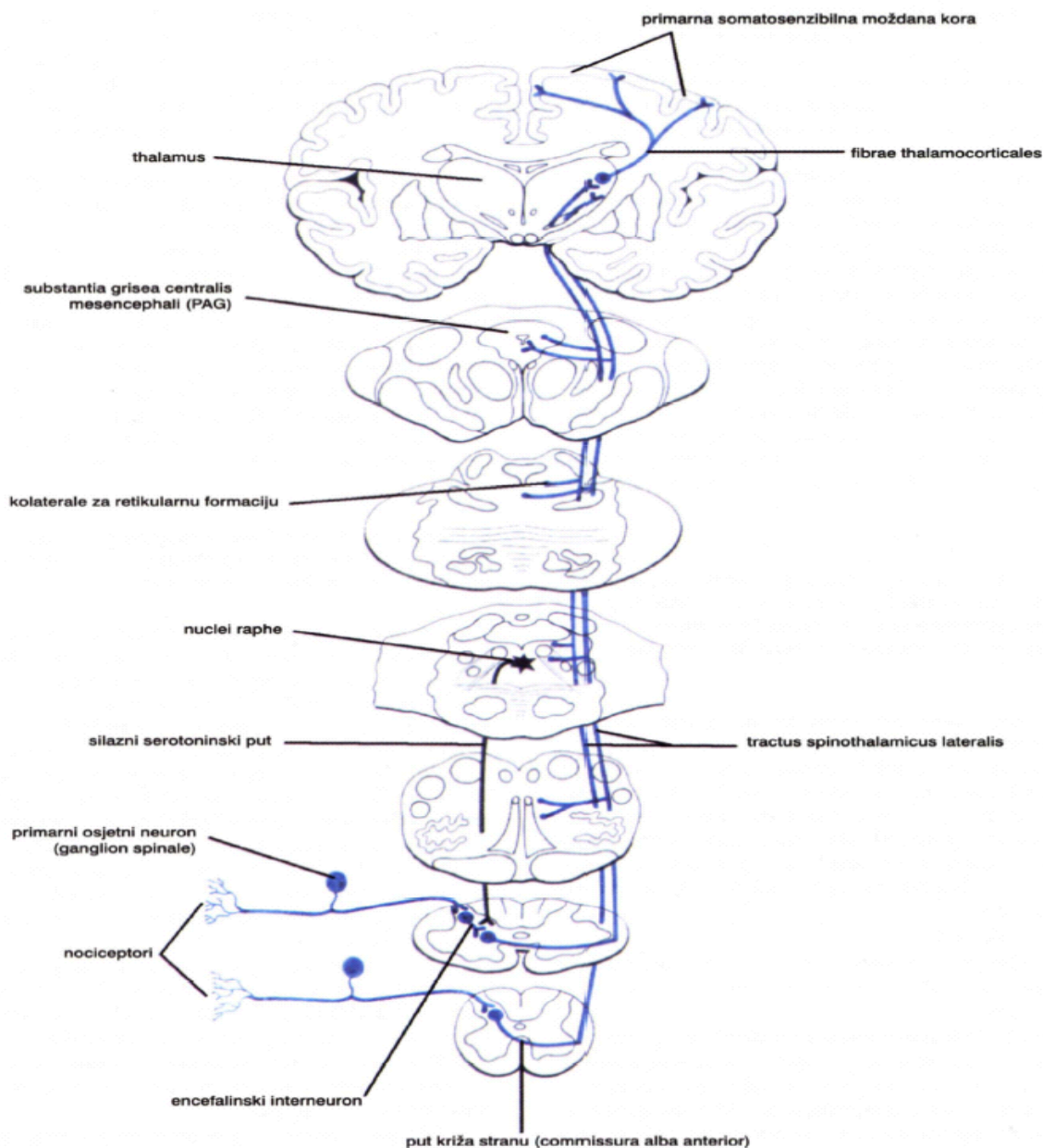
Kirurgija i ozljeda tkiva generiraju katabolički status kao posljedicu povećane sekrecije kataboličkih hormona i sniženu sekreciju ili djelovanje anaboličkih hormona. Rezultat hormonalnih promjena su bol, vrtoglavica, povraćanje, smanjen motilitet crijeva, promjene u protoku krvi, koagulaciji i fibrinolizi, promjene u metabolizmu, vodi i elektrolitima. Odgovor na ozljedu ili kirurški zahvat u početku je karakteriziran hipodinamskim statusom, sniženim metabolizmom i depresijom mnogih fizioloških procesa koji su prolazni tijekom perioperacijskoga razdoblja. Druga razina je hiperdinamska koja može trajati nekoliko dana ili tjedana, ovisno o veličini kirurškog zahvata i komplikacija. Prijenos nocicepcijskih impulsa ima važnu ulogu i najveća je dobit liječenje poslijeoperacijske boli s prilagođenim tehnikama u

prvih 48 sati nakon operacije. Prijelomom bedrene kosti i kirurškom korekcijom potaknute su velike endokrine i metaboličke promjene. Blokada boli lokalnim anestheticima i opioidima može proizvesti snažnu modifikaciju odgovora na kiruršku ozljedu.

Snažna bol može uzrokovati brojne promjene u individualnom ponašanju, povlačenju iz interpersonalnih odnosa. Strah i anksioznost su veliki emocionalni pratitelji akutne boli, osobito kada je to povezano sa strahom od smrti (22). Snažna akutna bol koja se ne liječi nekoliko dana na kraju može voditi u depresiju i bespomoćnost kao rezultat gubitka kontrole u okruženju. Općenito su mnogi suglasni da neliječena jaka akutna bol egzacerbira premorbidne tendencije za anksioznost, depresiju ili preokupaciju zdravljem te može prouzročiti akutnu psihotičnu reakciju. Odavno postoji konsenzus da je akutna bol jedan od važnih čimbenika koji doprinose razvoju delirija u jedinicama intenzivne medicine (JIM), dok je anksioznost psihološka varijabla, najpouzdanija u odnosu na visoku razinu boli (23).

### **Neurobiologija boli**

Osjećaj boli je neuronsko-biokemijski fenomen. Kada dođe do akutnog oštećenja tkiva, neurokemijske reakcije na mjestu ozljede aktiviraju slobodne živčane završetke, nociceptore. Nociceptori pokreću impuls aferentnim živčanim vlaknima koji se širi putem perifernoga živca, ulazi u kralješničku moždinu, te putem sinapsi aktivira neurone višega reda. Impuls potom putuje specifičnim uzlaznim spinalnim vlaknima da bi napokon dospio do moždanih centara za interpretaciju. Modulacija tih aferentnih informacija može se pojaviti u mnogim područjima, uključujući periferiju, kralješničku moždinu i koru mozga. Bolni impuls je signal odgovora, koji ponovno putuje specifičnim silaznim spinalnim vlaknima i perifernim motornim živcima. Ovaj proces djelomično objašnjava kašnjenje samog osjećaja boli nakon akutne ozljede. Osjet boli može se kategorizirati na temelju brzine putovanja u živčanom sustavu (brza i spora bol), duljine trajanja boli (akutna ili kronična bol) ili anatomske etiologije senzacija (somatska ili visceralna bol).



Slika 2. Putovi prijenosa impulsa boli iz periferije do subjektivnog osjećaja boli u kori mozga

## Liječenje akutne boli

Multimodalna ili balansirana perioperacijska analgezija pokazala se izvrsnom koristeći kombinacije različitih lijekova, nesteroidnih protuupalnih lijekova, paracetamola, lokalnih anestetika, neopioidnih analgetika, opioidnih analgetika, različitim putevima primjene radi snižavanja incidencije i intenziteta neželjenih nuspojava u poboljšanju oslobađanja od boli.

## **Kronična bol**

Akutna je bol temelj snažne trajne nocicepcijske individualno modulirane kaskade koja u vrlo kratkom razdoblju neuronalnom senzitivizacijom i remodeliranjem može prerasti u kroničnu bol. Kronična je bol patološka bol koja traje dulje od uobičajenoga vremena cijeljenja ozljede ili liječenja bolesti. Uzroci kronične boli su najčešće kronični, neizlječivi patološki procesi u somatskim strukturama i organima ili oštećenja perifernoga i središnjega živčanog sustava. Kronična bol je dugotrajna i iscrpljujuća te postaje kronični bolni sindrom. Osobno iskustvo praćeno je nizom psihičkih i emotivnih reakcija koje znakovito mijenjaju kvalitetu pacijentova života. Nocicepcijska bol uzrokovana je podraživanjem štetnim stimulusima receptora, tj. nociceptora na živčanim završetcima, koji reagiraju na podražaje koji dovode do oštećenja ili mogućeg oštećenja tkiva. Neuropatska bol je izravna posljedica oštećenja ili bolesti somatosenzornog sustava (24). Postoje bolna stanja kod kojih je bol miješanog uzroka, tj. i nocicepcijskoga i neuropatskoga (primjerice križobolja, lumbalna radikularna bol).

### **1.1.3. Morbiditet i mortalitet u pacijenata s prijelomom bedrene kosti**

Ozljede prijeloma zgloba kuka i bedrene kosti najčešće se događaju kod starijih osoba kao posljedica minimalne traume ili vertikalnoga pada. Rjeđe se događaju u mlađih zdravih osoba kao posljedica snažne traume, pada s motora ili pada s velike visine. Dakle, prijelom bedrene kosti u mlađih osoba povezani su s drugim ozljedama i njihovo liječenje je otežano u odnosu na malu traumu starijih osoba. Vodeći rizični čimbenik za prijelom zgloba kuka je osteoporoza. Drugi rizični čimbenici su: kognitivni poremećaji, cirkulacijski i kardijalni poremećaji, moždani udari, neuromuskularne bolesti, periferna neuropatija, infekcija, aritmije, posturalna hipotenzija i polipragmazija (25).

Starije osobe su one iznad 65 godina, dok posljednje studije klasificiraju kao „starije“ osobe one koje su u dobi od 70 do 80 godina, a one koje imaju više od 85 godina kao „vrlo stare“. U ovoj populaciji su fiziološke promjene rezultat procesa starenja, kroničnih bolesti i uzimanja velikoga broja lijekova. Jedna od najviše istraživanih, dijagnosticiranih i liječenih bolesti je ateroskleroza, koja naočigled oštećuje kardiovaskularni sustav. Fizikalni status pacijenata starije dobi najčešće je ASA statusa 3–4 (*American Society of Anesthesiologists physical status classification*). Oko 35 % pacijenata ima jednu pridruženu bolest, 17 % dvije i 7 % ima tri i

više. Najučestalije kronične bolesti u pacijenata sa PPBK-om su: kardiovaskularne (35 %), respiratorne (14 %), cerebrovaskularne (13 %), dijabetes (9 %), maligne (8 %) i renalne (3%) (26, 27). Prediktori poslijeoperacijskoga mortaliteta prema broju pridruženih bolesti i drugih čimbenika su dob, muški spol, maligne bolesti, prijeoperacijska kognitivna funkcija, mjesto ozljede i anemija, koji omogućavaju informaciju o kliničkom ishodu u raspravi s pacijentom i obitelji. Pacijenti sa PPBK-om kompliciraju se s akutnim respiracijskim i urinarnim infekcijama, te često s popuštanjem funkcije srca. Malnutricija ovih pacijenata općenito brzo nastaje poslije prijma u bolnicu s daljnjom egzacerbacijom bolesti i slaboga općeg stanja (18). Drugi značajni problem pacijenata sa PPBK-om jest stanje imobilizacije. PPBK uzrokuje jaku bol u perioperacijskom periodu koja se povećava prilikom pokušaja pokreta ozlijeđene ili operirane noge. Rana mobilizacija i rana fizikalna terapija važni su čimbenici u snižavanju poslijeoperacijskoga morbiditeta i mortaliteta u pacijenata povišene dobi. Za ovu skupinu pacijenata potrebna je prilagođena poslijeoperacijska analgezija. Nekontrolirana akutna bol u pacijenata povišene dobi može uzrokovati kardijalni, respiracijski i endokrini poremećaj. Učinkovito liječenje boli i rana mobilizacija pacijenata uvelike modificira patofiziološki odgovor na stres, prevenira ili snižava poslijeoperacijske komplikacije i poboljšava oporavak pacijenata (18).

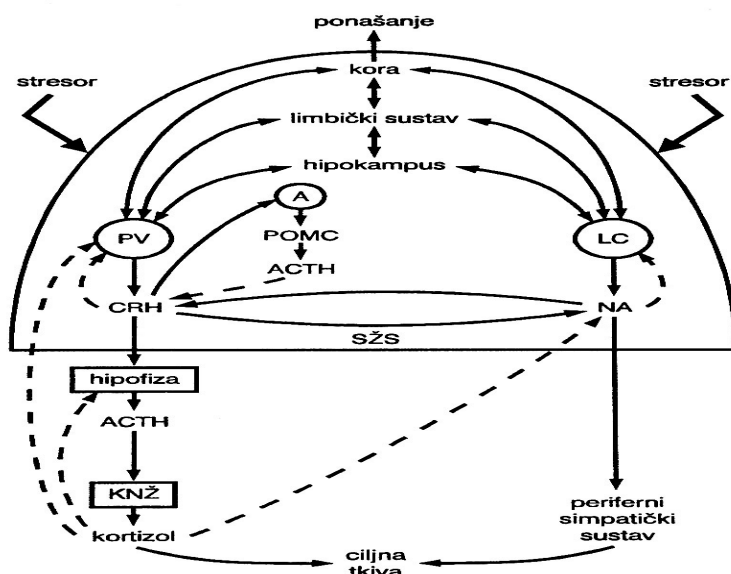
Stariji pacijenti s prijelomom bedrene kosti imaju slabiji klinički ishod od ostale bolničke populacije. Ove pacijente trebali bi anestezirati specijalisti s kliničkim iskustvom s takvim operacijama. Također bi ovu populaciju trebali operirati iskusni kirurzi što bi skratilo vrijeme operacije, smanjilo gubitak krvi i vjerojatnost dislokacije i reoperacije, te poboljšalo kirurški ishod.

Mortalitet pacijenata s prijelomom bedrene kosti ostaje relativno nepromijenjen posljednjih dvadeset godina. Prema publikacijama, 8 do 10 % pacijenata umire unutar 30 dana od operacije, iako se smatra da bi polovicu poslijeoperacijske smrtnosti potencijalno bilo moguće prevenirati (28). Tridesetodnevni mortalitet se povećava u starijih pacijenata i muških osoba. Unutar godinu dana od kirurškoga zahvata umire 15 do 30 % pacijenata. Najčešći uzrok smrti u bolnici je bila bronhopneumonija (25 do 49 %), plućna embolija (12 do 19 %) i kardijalni incident (12 do 16 %). Objavljeno je sniženje smrti od bronhopneumonije, s kardijalnim događanjima kao primarni uzrok smrti (35 do 63 %) u neselecioniranoj skupini pacijenata s prijelomom bedrene kosti (18, 29).



## 1.2. Neuroendokrini stresni odgovor na ozljedu i kirurgiju

Spoznajom dominantne uloge mozga koji generira subjektivna iskustva i aktivira obrambene sustave, postaje jasan odnos između boli i stresa. Bol se smatra senzoričkim fenomenom koji je bio dugo ignoriran kao činjenica da je ozljeda više od stvaranja osjećaja boli. Stres je poremećaj moždanih homeostatskih regulacijskih sustava. Seyle H. (30) 1956 opisao je da je stres proizvod psihološke prijetnje samom tijelu, a također i fizičke ozljede ili bolesti. Stresni odgovor je individualan te mijenja percepciju boli. Melzack (31) u svojim istraživanjima definira stres kao psihološki izričaj fizičke ozljede ili bolesti. Poremećaj homeostaze uslijed psihološkoga i fizičkoga stresa aktivira programe hormonalne, imunološke i bihevioralne aktivnosti koja ima genske temelje (32). Oslobođanje kortizola i noradrenalina tjelesni je odgovor na ozljedu ili liječenje. Središnju ulogu u stresnom odgovoru ima neuroendokrini sustav i noradrenergični sustav lokusa ceruleusa. Kortikotropni hormon (CRH) podiže lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH), aktivnost simpatičkoga sustava, budnost i pažnju, a smanjuje nagon za hranjenje i nagon za reprodukciju. Noradrenergični sustav potiče adrenergične učinke na periferiji, pojačava budnost i pažnju te povećava lučenje CRH.

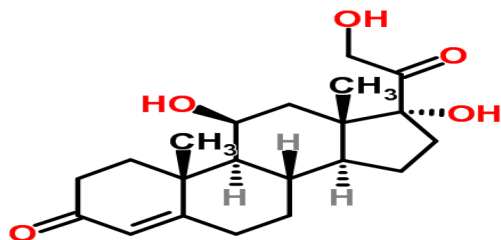


Slika 3. Aktivnost CRH i noradrenergičnog sustava i lokusa ceruleusa (iz predavanja prof. Morović)

Aktivnost CRH i noradrenergičnoga sustava i lokusa ceruleusa putem sveza s drugim područjima mozga utječe na emotivno stanje, ponašanje i doživljavanje.

### 1.2.1. Kortizol

**MOLEKULARNA FORMULA:**  $C_{21}H_{30}O_5$ ; **MOLEKULARNA TEŽINA (MT):** 362.460 DA

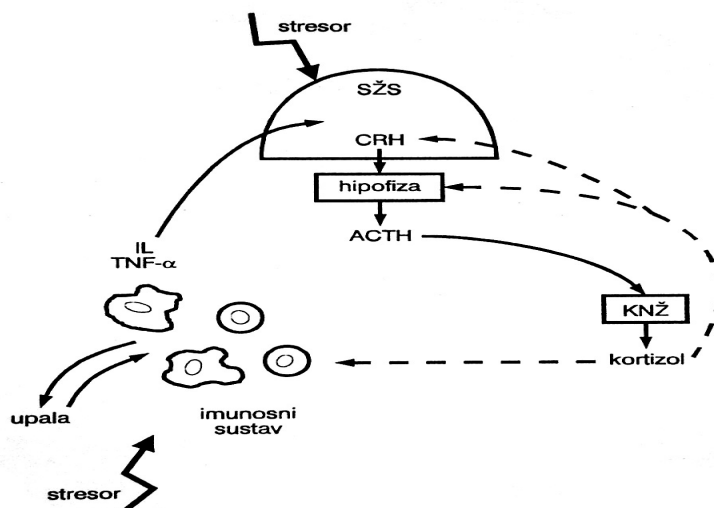


Slika 4. Strukturna formula kortizola

Kortizol je esencijalni steroidni hormon nadbubrežne žlijezde. Sudjeluje u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina, ima ulogu pri stresu i upali, te u različitoj mjeri djeluje na brojne sustave u tijelu čovjeka. Kortizol ima značajan učinak na povećanje koncentracije glukoze u krvi te spada u skupinu glukokortikoida. Kortizol se izlučuje u odgovoru na lučenje ACTH, te na psihički ili fizički stres.

Stresni odgovor su endokrine i metaboličke promjene poslije traumatske ozljede ili kirurgije karakterizirane povećanim lučenjem hormona hipofize i aktivacijom simpatičkoga živčanog sustava. Ozljeda ili kirurgija snažno stimulira ACTH koji stimulira adrenalno lučenje glukokortikoida tako da se značajno povisuje plazma koncentracija cirkulirajućeg kortizola. Stimulacijom ACTH, sekrecija kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde brzo se povisuje unutar prve minute od ozljede ili kirurgije, od bazične vrijednosti koncentracije u plazmi od 400 nmol/l tijekom četiri do šest sati na više od 1500 nmol/l, ovisno o težini i intenzitetu kirurške ozljede. Anestezija može modificirati kortizolski odgovor na kirurški stres. Uobičajeni mehanizam djelovanja ovih hormona je takav da povišena koncentracija cirkulirajućeg kortizola inhibira daljnju sekreciju ACTH, međutim ovaj mehanizam nije djelotvoran poslije kirurškoga zahvata ili traume tako da koncentracija oba hormona ostaje povišena.

Aktivacija stresnog odgovora pod utjecajem je neuronalnih impulsa iz mjesta traumatske ozljede. Godine 1950. smatralo se da hormoni rane nastali iz ozlijeđenoga tkiva aktiviraju funkciju osi hipofiza-nadbubrežna žlijezda.



Slika 5. Utjecaj stresora na neuroendokrini i imunوسي sustav (zahvaljujući prof. Jadranka Morović)

Egdahl (33) je prikazao ulogu živčanoga sustava u aktivaciji stresnog odgovora. Na animalnom modelu je dokazao da pri intaktnom ishijadičnom živcu kirurška ozljeda i opekлина na ekstremitetu povisuju adrenokortikalne hormone u krvi, dok se transekcijom istoga živca hormoni snižavaju. Tada još nije primijećen utjecaj lokalnih supstanci u kirurški ozlijeđenom tkivu što je kasnije dovelo do otkrića citokina. Citokini su skupina niskomolekulskih proteina koji uključuju interferone i interleukine, a rezultat je aktivacija leukocita, fibroblasta i endotelijalnih stanica kao rani odgovor na traumatsku ozljedu tkiva i imaju značajnu ulogu u modulaciji imuniteta, upali i neuroplastičnosti nastalih kroničitetom neliječne ozljede ili stimulacijom u sepsi. Kortizol ima i druge glukokortikoidne aktivnosti kao i protuupalno djelovanje. On inhibira akumulaciju makrofaga i neutrofila u upalnoj regiji i može interferirati sa sintezom upalnih medijatora, poglavito prostaglandina. Prolongirano lučenje kortizola može suprimirati imunوسي sustav, čineći povezanost između boli i određene autoimune bolesti. Odnos između stresa, dobi, imunوسي sustava te kronični bolni sindromi otkrivaju potrebu istraživanja boli u biološkom kontekstu u širem smislu od putova boli.

### 1.2.2. Hiperglikemija i stres

Kortizol u jetri povećava glukoneogenezu, uzrokuje smanjenje količine proteina u svim stanicama osim u jetrenim; povećava iskorištavanja masnih kiselina za dobivanje energije u

stanici, te smanjuje iskorištavanje glukoze u stanicama. Svi ti učinci dovode do povećane količine glukoze u krvi i čuvanja zaliha glukoze.

Kortizol je odgovoran za produkciju i održavanje visoke razine glukoze potrebite za odgovor na stres. Veoma je kompleksan njegov učinak na glukoneogenezu ugljikohidrata u jetri, razgradnju proteina i masti. Stanična iskoristivost glukoze je inhibirana tako da ostaje povišena koncentracija glukoze u krvi. Kortizol promovira lipolizu, koja povećava stvaranje glukoneogenskih prekursora iz razgrađenih triglicerida u glicerol i masne kiseline. Ipak, to je potencijalno destruktivan način jer osigurava visoku razinu glukoze, što vodi do razgradnje proteina u mišićima i inhibira ulazak kalcija u kosti. Utjecaj stresa i oslobađanje kortizola može uzrokovati miopatije, slabost, umor i dekalifikacije kostiju i tako doprinijeti razvoju fibromijalgije, reumatoidnog artritisa i kroničnih sindroma (34).

Koncentracija inzulina može se sniziti poslije indukcije u anesteziju, pa tijekom operacije može doći do poremećaja sekrecije inzulina s kataboličkim i hiperglikemijskim odgovorom koji može biti uzrokovan djelomično alfa-adrenergičkom inhibicijom sekrecije beta-stanica. Moguća je pogreška u staničnom odgovoru na inzulin koja se najčešće događa u perioperacijskom periodu. Hiperglikemija tijekom perioperacijskoga razdoblja povećava rizik bakterijske infekcije zbog glikozilacije cirkulirajućih imunoglobulina i smanjene sposobnosti fagocitoze neutrofila jer njihova sposobnost oksidacije ovisi o NADPH (*prema engl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). Kod osoba koje boluju od šećerne bolesti i kod kojih je dostupna manja količina NADPH za funkciju neutrofila ta je pojava naročito izražena (35, 36). Poslijeoperacijska hiperglikemija može dovesti do infekcija kirurške rane i prolongirati oporavak kirurških pacijenata (37, 38).

### **1.2.3. Kortizol i kognitivni poremećaji**

Delirij u starijih pacijenata s prijelomom zgloba kuka može biti povezan s povišenom koncentracijom kortizola i preegzistirajućim kognitivnim i funkcionalnim poremećajem. Delirij je teški neuropsihijatrijski sindrom, karakteriziran akutnim i fluktuirajućim tijekom stanja nepažnje i slabe koncentracije. Uglavnom zahvaća starije osobe, osobito one s već postojećim funkcionalnim i kognitivnim poremećajem, akutnim bolestima, traumom, kirurgijom, ili djelovanjem i precipitacijom specifičnih lijekova. Perioperacijski delirij se opaža u 30 do 50 %

pacijenata starije dobi s prijelomom zgloba kuka što produljuje boravak u bolnici te povećava morbiditet i mortalitet. Ozljeda tkiva i druge bolesti utječu na fiziološki stresni odgovor, a povezane s metaboličkim promjenama mogu doprinijeti u patofiziologiji delirija. Inicijalni metabolički odgovor na poslijeoperacijsku ozljedu tkiva uključuje povećanu raspoloživost glukoze, aminokiselina, slobodnih masnih kiselina, što koincidira s aktivacijom HHN osi. Iako mehanizam delirija nije dovoljno istražen, znanstveni dokazi podupiru hipotezu da je kortizol rezultat djelovanja unutar HHN osi (39, 40).

#### **1.2.4. Odgovor akutne faze u traumi i kirurgiji**

Kirurškim stresom potaknuto oslobađanje hormona kao što su katekolamini (noradrenalin i adrenalin), adrenokortikotropni hormon i kortizol putem autonomnog živčanog sustava i HHN osi, uzrokuju inhibiciju imunskih funkcija. Proupalni citokini kao što su IL-1, IL-6 i čimbenik tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ) izlučeni iz monocita, makrofaga i limfocita aktiviranih kirurškim stresom mogu aktivirati os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (41). Odgovor akutne faze na ozljedu tkiva izolira i uništava infektivne organizme, te aktivira mehanizam cijeljenja koji je neophodan za vraćanje organizma u normalnu funkciju (42). Taj odgovor obično traje samo nekoliko dana. Odgovor akutne faze sastoji se od promjena u vrijednostima temperature što izaziva reakciju hipotalamusa i stvaranje febrilnog odgovora posredovanog PGE2 (prostaglandin E2) - promjene u sastavu proteina plazme, povećanja broja granulocita u perifernoj krvi kao posljedicu povećanog oslobađanja iz spremišta koštane srži, te potom dolazi do stvaranja kortizola zbog povećane proizvodnje IL-1 i IL-6 koji potiču sekreciju ACTH-a.

Proteini akutne faze uključeni su u nespecifičnu / specifičnu imunosnu reaktivnost kao upalni medijatori, inhibitori proteaza, te sudjeluju u cijeljenju rana. Proteini akutne faze su: CRP (C reaktivni protein) koji kao nespecifični opsonin potiče fagocitozu bakterija,  $\alpha$ -2 makroglobulin i druge antiproteinaze, te fibrinogen i niz drugih.

Pacijenti s kirurškim komplikacijama imaju porast koncentracije IL-6 praćen daljnjim povećanjem koncentracije CRP-a (43).

### **1.3. Intratekalni lokalni anestetici i adjuvansi**

#### **1.3.1. Likvor**

Klasična je hipoteza da cerebrospinalni likvor secernira unutar moždanih komora, teče jednosmjerno iz komora prema subarahnoidnom prostoru, noseći metabolite i druge otopljene tvari kako bi se apsorbirao kroz arahnoidne resice u duralne sinuse konveksiteta mozga.

Prema Klarici (46), likvor se nalazi u zatvorenom sustavu i jedino komunicira s krvlju preko kapilara u središnjem živčanom sustavu (SŽS), te je pod kontrolom hidrostatskih i osmotskih tlakova koji vladaju između kapilara i ekstracelularne tekućine (intersticij i likvor).

Praćenjem raspodjele različitih tvari u likvorskom sustavu ukazano je da likvor ne teče jednosmjerno nego se tvari raznose u svim smjerovima i iz likvora odlaze preko cerebralnih kapilara (44, 45). Činjenica je postojanje sistoličko-dijastoličkih kraniokaudalnih pulzacija likvora. U tijeku sistole u mozak biva utisnuto 10-15 ml krvi, te uslijed moždane ekspanzije likvor biva potisnut spinalno te rasteže spinalnu duru koja je elastična, a u tijeku dijastole kada se volumen krvi u mozgu smanji, likvor biva potisnut kranijalno. Ove sistoličko-dijastoličke pulzacije i pomicanje likvora dovode do miješanja likvora i raznošenja tvari u svim smjerovima. Tvari koje aktivni transport brzo odstranjuje u kapilare pokazuju ograničenu distribuciju uzduž likvorskih prostora. Nakon primjene hiperosmolarnog likvora u lateralnu moždanu komoru, to dovodi do osmotskog navlačenja vode iz krvi u likvor i porasta likvorskoga intrakranijskog tlaka. Primjena hiperosmolarnih otopina u krv izvlači vodu iz likvora i intersticija i smanjuje intrakranijski tlak. Istraživanja su potvrdila da promjene porasta osmolarnosti likvora reguliraju volumen likvora (46, 47). Budući da Na i klor (Cl) čine najveći dio osmolarnosti plazme i ekstracelularne tekućine (83 %) onda je jasno da je njihov osmotski tlak glavni regulator volumena vode u intersticiju i likvoru, a ne onkotski tlak proteina. Pokazano je kako likvor ne nastaje aktivno sekrecijom unutar moždanih komora, nego da je volumen likvora čak i unutar izoliranih komora pod utjecajem osmotskih i hidrostatskih sila koje vladaju između moždanih kapilara i tkiva. Istraživanja biofizičke razlike kranijuskoga i spinalnoga likvorskog odjeljka su pokazala kako je likvorski sustav zatvoren i kako se volumen i tlak likvora unutar njega ponašaju prema zakonima mehanike tekućina ovisno o biofizičkim značajkama pojedinog odjeljka. Veliko je značenje slobodne komunikacije između kranijuskoga i spinalnoga prostora za normalnu perfuziju mozga, te ima ključnu ulogu spinalnoga prostora u liječenju

intrakranijske hipertenzije. Poznavanje koncepta fiziologije i patofiziologije likvora i intrakranijskog tlaka otvara nove terapijske pristupe intrakranijskoj hipertenziji u neurotraumi, edemima, krvarenjima i hidrocefalusu (48).

Ekstracelularni matriks (ECM) je stabilan kompleks makromolekula koje okružuju stanice, koji usmjerava migraciju stanica i/ili olakšava komunikaciju između stanica. ECM specifičnom prezentacijom trofičkih i signalnih molekula regulira migraciju stanica, rast i navođenje aksona do ciljnih sinapsi te predstavlja četvrtu komponentu kvadripartitne sinapse. ECM prvi podliježe promjenama uslijed hipoksično-ishemijskih oštećenja ili periventrikularnih krvarenja, a njegov sastav i organizacija ključni su za kompenzacijske i plastične procese oporavka mozga nakon oštećenja, a u nastojanju da iznađe buduće terapijske pristupe.

### **1.3.2. Lokalni anestetici**

Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika (LA) razumijeva se u kontekstu njihovoga neurofiziološkog djelovanja kroz sposobnost blokiranja Na<sup>+</sup> kanala. Također je manje poznato da imaju različiti učinak neovisno o Na<sup>+</sup> kanalima - djelujući na druga molekularna mjesta (npr.  $\mu$ 1 muskarinski receptor, receptor vezan uz G protein) često u koncentracijama značajno ispod onih potrebnih za blokadu živca (49).

LA djeluje na sva tkiva, a ima posebnu sklonost za živčano tkivo (50). Glavna im je farmakološka aktivnost blokiranje živčane provodljivosti kada se daju na bilo koje mjesto u blizini živca (51). Provodljivost živčanih impulsa odvija se promjenom električnoga gradijenta kroz membranu živčane stanice, tj. kretanjem iona natrija i kalija kroz kanale u stijenci stanične membrane. Depolarizacija nastaje ulaskom iona natrija iz izvanstanične tekućine u unutarstaničnu tekućinu kroz natrijeve kanale u membrani. Izlazak natrijevih iona iz stanice uzrokuje repolarizaciju. Na kraju akcijskoga potencijala, natrij-kalijeva crpka uspostavlja ponovnu ionsku ravnotežu membrane.

Učinak LA reverzibilan je i nakon prestanka njegova djelovanja dolazi do potpunoga oporavka fiziološke funkcije živca. Podražajem živca otvara se kanal i lokalni anestetik i natrijevi ioni ulaze. Što je podražaj češći, to je kanal dulje vremena otvoren i mogućnost ulaska anestetika u unutrašnjost kanala veća, a time je brža njegova inaktivacija.

Brzina difuzije lokalnoga anestetika do mjesta djelovanja ovisi o stupnju njihove ionizacije.

Otopina nižega pH ima više anestetika u ioniziranoj kationskoj formi. Nenabijene molekule lakše prolaze kroz ovojnicu živca i membranu aksoplazme te tamo stvaraju nove odnose između

baza i kationa. Omogućuju vezivanje kationima za receptorsko mjesto u natrijevim kanalima i tako sprečavaju provođenje natrija i prijenos živčanoga impulsa.

Brzina prolaska kroz živčanu membranu ovisi i o topljivosti u lipidima. Što je topljivost veća, brži je prolazak i snaga anestetika je veća, tj. potrebna je manja koncentracija anestetika.

Lokalni anestetici vežu se za proteine; kratkodjelujući se slabije vežu od dugodjelujućih. Anestetici koji prodiru kroz aksolemu i čvrsto se vežu za membranske proteine imaju produljeno anestetičko djelovanje. Vazodilatatorna aktivnost anestetika također utječe na trajanje i jakost djelovanja. Nakon davanja, jedan dio prodire u živac, a drugi ulazi u krvnu žilu. Vaskularna apsorpcija ovisi proporcionalno o protoku krvi kroz tkivo na kojem je primijenjen anestetik. Svi lokalni anestetici uzrokuju vazodilataciju, osim kokaina koji jedini djeluje vazokonstriktorski.

LA nakon mjesta resorpcije u vensku krv prolazi kroz pluća gdje se veći dio zadrži u plućnom tkivu koje djeluje zaštitno te onemogućuje prodor prevelike količine anestetika u cirkulaciju (52). Najveće koncentracije anestetika bit će u dobro prokrvljenim organima, a dulje će se zadržati u slabije prokrvljenim. Širina anesteziranoga polja ovisi o mjestu davanja otopine lokalnoga anestetika, ukupno danoga volumena, koncentraciji anestetika i sposobnosti anestetika da prodire u tkiva (53).

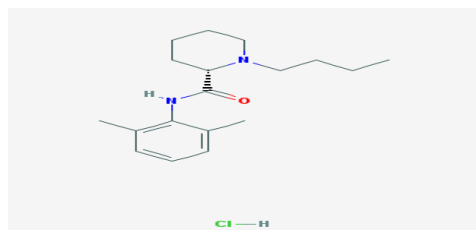
### **1.3.3. Intratekalna primjena lokalnih anestetika**

LA često se primjenjuju intratekalno za različite procedure ili patologije.

Usprkos adekvatno postavljenoj igli, urednoj aplikaciji LA u adekvatnoj koncentraciji, dva do tri posto spinalnih anestezija ostaje neuspješno. Steiner i sur. (54) ocjenjivali su koncentraciju bupivakaina u cerebrospinalnom likvoru (CSL) u svih pacijenata s neuspješnim blokom poslije intratekalne aplikacije 0,5 %-tnog bupivakaina. Ispitivano je 2600 spinalnih anestezija s 2,7 % (71 anestezija) neuspješnih blokada. Koncentracija bupivakaina u likvoru od 73 µg/ml smatrana je dovoljnom za uspješan spinalni blok. U neuspješnoj skupini, likvorska koncentracija bupivakaina bila je između 3.36 i 1020 µg/ml. Velik broj neuspješnih spinalnih anestezija imalo je koncentraciju ispod 73 µg/ml, ili iznad, što sugerira da se objašnjenje može tražiti u maldistribuciji LA. Činjenice u rasvjetljavanju nekih primjera s nedovoljnom koncentracijom LA u CSL može objasniti neke, ali ne i sve neuspješne spinalne anestezije bez tehničkih problema u izvođenju i postaviti moguću slabu distribuciju lijeka u razmatranje.



### 1.3.4. Levobupivakain (Chirocaine)



Slika 6. Levobupivakain hidroklorid: molekularna formula  $C_{18}H_{29}ClN_2O$ , MT 324.893 g/mol.

Hidrokloridna sol levobupivakaina s anestetičkim svojstvima skupine amida reverzibilno se veže za voltažne natrijske kanale, za modulaciju protoka iona i prevenciju inicijacije i transmisije podražaja živaca, uslijed čega nastupi analgezija i anestezija. U usporedbi s racemičnim bupivakainom, levobupivakain ima manji učinak na vazodilataciju i dulje trajanje djelovanja.

Levobupivakain je dugodjelujući lokalni anestetik koji je S (-) enantiomer bupivakaina (55). Bupivakain hidroklorid je 2-piperidinkarboksiamid, 1-butyl-N-(2,6-dimetilfenil)-monohidroklorid, monohidrat je sintetiziran 1957., a u kliničku praksu uveden 1963. Kemijski i farmakološki pripada skupini aminoamidnih lokalnih anestetika, odnosno homolog je mepivakainu i kemijski srodan lidokainu, dok je po toksičnosti sličan tetrakainu. Levobupivakain se upotrebljava za anesteziju kod velikih zahvata epiduralnim, intratekalnim ili perifernim blokom te za liječenje boli. Topljiv je u lipidima, 97 % veže se za proteine plazme i pKa je 8.1, jednak bupivakainu. Metabolizira se u jetri enzimom citokrom p450. Apsorpcija mu je bifazična; manja količina se brzo apsorbira, a zatim slijedi spora resorpcija preostalog dijela lijeka. Kao takav ima manju kardiotoksičnost od bupivakaina, a u nižim koncentracijama ima vazokonstriktorski učinak (56). U kliničkim istraživanjima dokazano je da se levobupivakain dobro tolerira. Tako je De Cosmo sa suradnicima (57) upotrijebio 0,125 %-tni levobupivakain u kombinaciji sa sufentanilom 1 mg/ml za kontinuiranu PCA (*prema engl. patient controlled analgesia*) epiduralnim kateterom i pokazao dobru analgeziju nakon torakotomije bez nuspojava. Najčešće nuspojave su hipotenzija, mučnina, povraćanje, glavobolja, vrtoglavica, anemija (58). Primjenjuje se u dozi 1-2 mg/kg TM, a maksimalna bolus doza iznosi 150 mg. Kod višekratnoga davanja tijekom 24 sata, maksimalna je doza 400 mg. Duljina njegova djelovanja u rasponu je od četiri do 24 sata kod lokalne infiltracije. Iako lokalni anestetici pripadaju sigurnim lijekovima, neoprezna uporaba dovodi do nuspojava. Razmjer nuspojava ovisi o štetnosti upotrijebljenoga lijeka, danoj dozi lijeka, mjestu primjene, brzini

postizanja toksične koncentracije u plazmi, stanju pacijenta. Brzina je nastupa slična, ali je jakost i duljina motoričke blokade nešto manja od bupivakaina, ovisno o primijenjenoj dozi (59). Prosječno trajanje bloka varira od dva do devet sati, a spinalna doza od 15 mg čini trajanje bloka šest sati i 30 minuta. Levobupivakain u malim koncentracijama uzrokuje odličnu osjetnu blokadu uz slabu motoričku, što je velika prednost za ranu rehabilitaciju poslije operacija na lokomotornom sustavu. Levobupivakain ima manje negativno inotropno djelovanje, manje učinka na trajanje QRS kompleksa, manje produžuje QT interval sa slabijim smanjenjem udarnog volumena u usporedbi s bupivakainom (60). Levobupivakain iskazuje manji stupanj depresije EEG-a od bupivakaina zbog manjeg afiniteta prema moždanom tkivu. Neželjeni učinci najčešće su posljedica predoziranja, brže resorpcije, smanjene tolerancije ili intravaskularne primjene.

U starijih i kardijalnih pacijenata potrebno je sniziti dozu levobupivakaina, osobito u pacijenata s oštećenom funkcijom jetre. Zbog manje kardiotoksičnosti, 0,5 %-tni levobupivakain u dozi od 10-15 mg smatra se anestetikom izbora za spinalnu anesteziju kod prijeloma zgloba kuka, iako još uvijek nedostaju potvrdni klinički podatci.

### **Neželjeni učinci LA**

Neprijemno velike doze ili intravaskularna primjena bupivakaina i etidokaina dovodi do kardijalnoga aresta (61). Raste li razina anestetika u plazmi sporo, prvo će biti zahvaćen SŽS. Zbog inhibicije GABA (gama-amino-maslačna kiselina) receptora javljaju se parestezije usne šupljine i jezika, metalni okus u ustima i smetenost, nerazgovijetan govor, diplopija, tinitus, konfuzija, nemir, mišićni grčevi i konvulzije. Simptome se mora shvatiti ozbiljno te odmah održati oksigenaciju, nadoknaditi tekućinu, uključiti inotropnu potporu i gdje je potrebno, primijeniti antikonvulzivnu terapiju. Simptomi kardiovaskularnoga sustava obično slijede nakon simptoma SŽS-a. Ako je predoziranje posljedica intravaskularne injekcije, simptomi kardiovaskularne toksičnosti prvi su njegovi znaci. Bradikardija s dugim PR intervalom i proširenim QRS kompleksom prvi je simptom. Porast koncentracije anestetika u krvi pogoduje pojavi različitih blokova, pojavi multifokalnoga ektopičnog ritma, aritmije, tahikardije i ventrikularne fibrilacije. Jednako kao kod simptoma SŽS-a, liječenje je simptomatsko: kisik, nadoknada tekućine, inotropna potpora i antiaritmici. Kod intoksikacije s bupivakainom preporučuju infuziju lipidne emulzije i klonidin.

Radene su studije o nuspojavama i na ljudima. Scott N. (62) je na dobrovoljcima uspoređivao ropivakain i bupivakain, a Bradsley (60) lidokain s infuzijama levobupivakaina i bupivakaina.

Oba istraživanja potvrdila su manju toksičnost ropivakaina, tj. levobupivakaina u odnosu na bupivakain.

### **1.3.5. Neanestetičko djelovanje lokalnih anestetika**

Lokalni anestetici ne upotrebljavaju se samo za blokadu natrijskih kanala nego imaju analgezijsko i antiaritmijsko djelovanje s novim indikacijama i ograničenjima.

Posljednja istraživanja fokusirana su na intravensku upotrebu LA radi poboljšanja funkcije crijeva (63-66) nakon kirurgije ili traume, zaštite središnjega živčanog sustava, iznalaženja novih mogućnosti djelovanja lokalnih anestetika u kroničnoj neuropatskoj boli i ispitivanju dugotrajnoga djelovanja regionalne anestezije i analgezije s lokalnim anestheticima na recidiviranje i metastaziranje karcinomskih bolesti. Tijekom proteklih desetljeća, nekoliko studija pokazalo je da LA mogu interferirati i s drugim receptorima te utjecati na poslijeoperacijski ileus, neuroprotekciju, dekompresijsku slabost, zračne cerebralne embolije, recidive malignoma i različite tipove upale, ali i na miotoksičnost i hondrotoksičnost (67).

Hipotetski bolji učinak preperitonealnog ropivakaina na funkciju dijafragme nije samo učinak analgezije već i blokada peritonealnih aferentnih živčanih niti, uključenih u refleksnu dijafragmalnu disfunkciju induciranu intraabdominalnom kirurgijom (68).

### **Neuroprotektivno djelovanje lokalnih anestetika**

Ranija istraživanja pokazuju da lidokain u antiaritmickim dozama (69) ili nižim dozama (70) ima neuroprotektivni učinak. Mathew i sur. (71) u prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji ispitivali su kontinuiranu infuziju lidokaina (bolus 1 mg/kg i 1 mg/min u sljedećih 48 sati) s rezultatom sniženoga poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja poslije kardijalne kirurgije s premosnicama. Lidokain ne snižava učestalost pojavljivanja kognitivne disfunkcije, ali u pacijenata bez šećerne bolesti sekundarne analize pokazuju zaštitni učinak godinu nakon operacijskog zahvata. Neuropatska bol kronično je stanje karakterizirano spontanom boli, alodinijom, hiperalgezijom i senzoričkim deficitom područja boli, često neadekvatno liječenom. Sve je više podataka koji ukazuju na to da lokalni anestetici osim natrijskih kanala moduliraju široki spektar i drugih ionskih kanala. Kao sistemska aplikacija lidokaina ističe se njegov analgetski učinak, što nije u potpunosti razjašnjeno (72).

### **Protuupalno djelovanje lokalnih anestetika**

Lokalni anestetici smanjuju upalu djelujući na upalnu kaskadu na različitim razinama, te su pokazali značajnu djelotvornost u liječenju akutnih i kroničnih upalnih bolesti. Postoje brojni dokazi da lokalni anestetici djeluju na granulocite (koji ne posjeduju Na<sup>+</sup> kanale), monocite i makrofage. Lokalni anestetici smanjuju proupalne efektorske funkcije, kao što su ekspresija proadhezivnih leukocitnih integrina (npr. CD11b– CD18), stvaranje reaktivnih kisikovih metabolita, oslobađanje leukotriena (naročito LTB<sub>4</sub>), IL-1 $\alpha$  i histamina (73). Smatra se da bupivakain u potpunosti sprječava (bez obzira na način primjene) stvaranje TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  u kulturi cirkulirajućih krvnih stanica nakon stimulacije lipopolisaharidom u štakora (74).

### **Antimikrobna svojstva lokalnih anestetika**

Poznate su činjenice da lokalni anestetici inhibiraju rast različitih *speciosa in vitro* (75). Infiltracija kirurške rane s 2 ml 2 %-tnog lidokaina prije inokulacije bilo je povezano s prosječnim sniženjem broja bakterija > 70 % (76). Epiduralni apsces još je uvijek najozbiljnija komplikacija epiduralne kateterizacije (77). Istraživanja su usmjerena na upotrebu viših koncentracija LA (0.25 %-tni bupivakain ima veću antimikrobnu aktivnost od 0.125 %-tnog) u epiduralnoj infuziji, koristeći ova antimikrobna svojstva. Kako bi se dokazalo mogu li ovi nalazi biti klinički relevantni u sniženju nozokomijalnih infekcija, potrebna su daljnja istraživanja.

### **Antikancerozno djelovanje lokalnih anestetika**

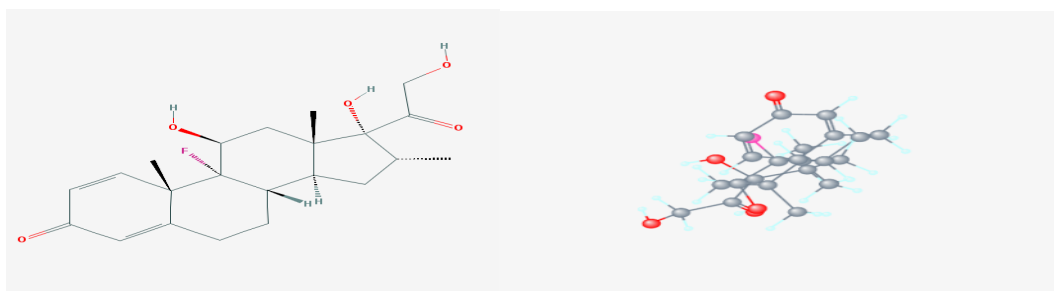
Kirurgija i dalje ostaje kamen spoticanja u postupku pacijenata sa PPBK-om uslijed maligne bolesti, zbog neizbježne indukcije snažnoga neuroendokrinog, metaboličkog i citokinskog odgovora (78). Retrospektivna analiza pacijenata poslije radikalne prostatektomije anesteziranih u općoj anesteziji s opioidnom analgezijom ili neuraksijalnoj analgeziji, pokazuje da epiduralna analgezija doprinosi nižem biokemijskom riziku ponavljanja i metastaziranja karcinoma. Autori ističu važnost prospektivnih, randomiziranih istraživanja za evaluaciju uloge opće anestezije, boli, simpatičke blokade u modulaciji imunskog sustava. NK stanice koje su važan čimbenik staničnog antitumorskog imuniteta (79, 80). Fascinantna je činjenica da poslije uvođenja LA za perioperacijsku analgeziju, nedavna istraživanja otkrivaju nova svojstva i nove aplikacije ovih lijekova. Aplikacija LA može pozitivno utjecati na različite tipove upale, uključujući neuroprotekciju, akutnu ozljedu pluća, oporavak crijevne funkcije i recidive karcinoma, te su ta svojstva predmet daljnjih istraživanja.

### 1.3.6. Deksametazon i drugi steroidi u liječenju boli

Deksametazon je protuupalni 9-fluoro-glukokortikoid. Molekulna formula  $C_{22}H_{29}FO_5$ ; molekularna težina 392.467 g/mol. Deksametazon je kortikosteroid i djeluje kao hormonalni receptorski agonist.

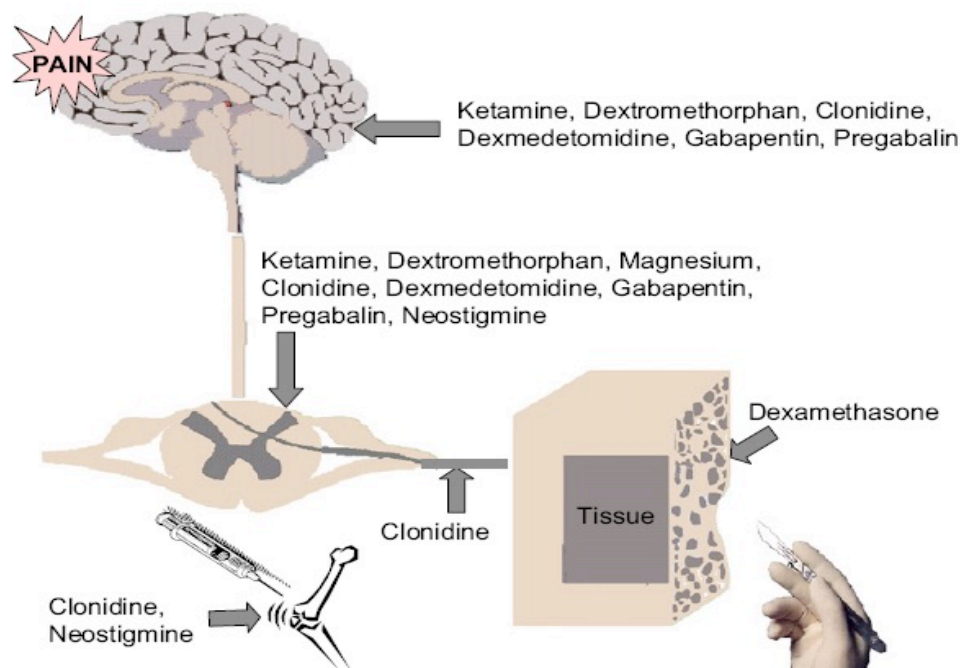
#### Farmakologija deksametazona

Deksametazon i njegovi derivati; deksametazon-natrij-fosfat i deksametazon acetat, sintetski su glukokortikoidi s protuupalnim ili imunosupresivnim svojstvima te su sposobni prodrijeti središnji živčani sustav (SŽS). Deksametazon se samostalno upotrebljava u liječenju edema mozga. Veže se za specifične steroidne receptore, također interferira s NF- $\kappa$ B aktivacijom i apoptotičnim putovima. U odnosu na druge adrenalne hormone, deksametazon nema svojstvo zadržavanja soli.



Slika 7. Strukturna formula 2D i 3D deksametazona

Deksametazon je kortikosteroid koji sprječava oslobađanje tvari u tijelu koje uzrokuju upalu. Djelotvoran je u različitim stanjima upale kao što su alergijski poremećaj, ulcerozni kolitis, artritis, lupus, psorijaza i poremećaji disanja. Deksametazon ima vrlo široku primjenu i upotrebljava se i izvan liste preporuka.



Slika 8. Lokalizacija djelovanja deksametazona i ostalih lijekova na bol. Buvanendran (81)

Deksametazon je dugodjelujući kortikosteroid i njegovo djelovanje traje oko 36 do 54 sata. Pri lokalnoj primjeni kortikosteroidi uzrokuju vazokonstrikciju kože. Vazokonstriksijski učinak topikalnih kortikosteroida posredovan je zauzećem klasičnih glukokortikoidnih receptora. Produljenje senzoričkog bloka može se objasniti vazokonstriksijskim mehanizmom, za razliku od tradicionalne teorije djelovanja steroida vezanja na unutarstanične receptore mijenjajući nuklearnu transkripciju.

Poluživot i eliminacija deksametazona iz plazme traje samo oko šest sati (82), što sugerira stalni učinak lijeka, neovisno o njegovoj koncentraciji u plazmi. Dakle, učinak glukokortikoida očituje se na inhibiciji transkripcije (83), a postojanost promjena u proteinskoj ekspresiji može se očekivati i nakon eliminacije lijeka iz plazme.

Dva su tipa adrenalnih steroidnih receptora: tip-I mineralokortikoidni receptori i tip-II glukokortikoidni receptori. Tip-I steroidni receptori imaju snažan afinitet za endogene steroide i svoju ulogu u regulaciji cirkadijanog ritma kortikosteroida. Tip-II receptora imaju slabiji afinitet za endogene steroide pa se vjeruje da su važni u završetku kortikosteroidnog odgovora na stres, dok su vrijednosti endogenih hormona visoke. Prema tome, nepravilna regulacija jednog ili oba podtipa receptora mijenja funkciju HHN osi.

Deksametazonski supresijski test (DST) u velikoj se mjeri koristi za evaluaciju inhibicije HHN osi steroidima nadbubrežne žlijezde. Nejasno ostaje na kojoj razini HHN osi i na kojem podtipu steroidnoga receptora deksametazon vrši svoj inhibirajući efekt. Tkiva HHN osi koja su dokaz aktivacije receptora, nakon primjene deksametazona su najvjerojatnije mjesta djelovanja sintetskog hormona na inhibiciju aktivnosti HHN osi, budući da je aktivacija adrenalnih receptora preduvjet za djelovanje deksametazona na staničnu funkciju.

Aktivnost tip-I i tip-II steroidnih receptora u hipofizi, hipotalamusu i hipokampusu ispitana je u štakora kojima su uklonjene nadbubrežne žlijezde, a koji su bili izloženi različitim oralnim dozama deksametazona. Rezultati su uspoređeni s jednakim ispitivanjem kortikosteronom, endogenim glukokortikoidom. Sve korištene doze deksametazona aktivirale su tip-II receptora u hipofizi, te su samo izuzetno visoke doze aktivirale tip-II receptora u hipokampusu i hipotalamusu. Deksametazon je imao mali ili nikakav učinak na tip-I receptora u svim tkivima i u svim dozama. Kortikosteron značajno aktivira tip-I receptora u svim tkivima, a tip-II receptora u fiziološkim koncentracijama aktivira se u mozgu, a ne u hipofizi. Prema tim rezultatima deksametazon u ljudi može primarno biti mjera inhibicije tip-II receptora u hipofizi.

Deksametazon ne daje informaciju o inhibiciji adrenalnih receptora u hipokampusu i hipotalamusu. Visoke vrijednosti CRH u CSL depresivnih pacijenata i žrtava suicida zajedno s prilagodbom naniže (*prema engl. down-regulation*) CRH receptora u frontalnom korteksu sugeriraju da promjena u regulaciji HHN osi nastaje radi CRH hipersekrecije čija je patologija iznad hipotalamusa (84).

Deksametazon inhibira HHN os primarno na razini hipofize mehanizmom transkripcije no ne nužno gena odgovornog za sintezu ACTH (85). Poznato je da povratna informacija inhibicije HHN osi može biti nadjačana štetnim podražajem, a ta je mogućnost funkcija prirode i jačine podražaja.

U pacijenata sa PPBK-om, depresivnih pacijenata i dementnih pacijenata supresija kortizola deksametazonom nije primarno posljedica abnormalno brzog klirensa deksametazona.

Manje je vjerojatno da i nakon dva tjedna, klasični podražaj iza ozljede, gubitak tekućine i bol i dalje postoje u pacijenata sa PPBK-om koji su operirani uz korektnu nadoknadu volumena tekućine. Stoga je moguće da je rezistencija na deksametazon odraz disbalansa samoga mehanizma supresije u hipofizi ili u udaljenim mjestima poput hipokampusu, gdje bi disbalans mehanizma doveo do povišenja vazopresina i CRH. Jedna je mogućnost oštećenje vezanja za

glukokortikoidni receptor pri transkripciji. Drugi podražaj koji utječe na HHN os su citokini. Citokini i glukokortikoidi inhibiraju se međusobno direktnim interakcijama transkripcijskih čimbenika na genomskoj razini.

Dva tjedna nakon operacije PPBK-a, kod pacijenata su također pronađene visoke koncentracije IL-1 i TNF- $\alpha$ . Zaključeno je da nema čvrstog oštećenja senzitivnosti glukokortikoidnih receptora u pacijenata starije dobi sa PPBK-om. Ispitivanje je bilo na stanicama limfocita. Monociti imaju dvaput više receptora od limfocita. Neutrofilija i limfopenija prisutne neko vrijeme nakon ozljede pripisuju se učinku kortizola. Učinci glukokortikoida na imunski sustav su izrazito kompleksni i nisu svi inhibitorni. Takvi su odgovori organizma moguće evoluirali kako bi pripremili imunski sustav u borbi protiv infekcije ili spriječili nepotrebnu aktivaciju imunskog sustava kada je infekcija već pod kontrolom. Jesu li kod pacijenata sa PPBK-om povišene vrijednosti kortizola rezultat patoloških promjena u hipokampusu ili negdje drugdje, ostaje predmetom daljnjih istraživanja (85).

Istraživanja potvrđuju da lokalna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i lidokaina mogu sniziti učestalost pojavljivanja i jačinu postepiduralne akutne lumbalne boli bolje od samog lidokaina. Brojne studije su pokazale da deksametazon može reducirati poslijeoperacijsku bol i potrošnju analgetika (86).

Deksametazon kao dugodjelujući kortikosteroid, lokalno infiltriran može inhibirati upalu uzrokovanu lokalnom traumom i oslobađanje proupalnih čimbenika 36 sati. Dakle, deksametazon može značajno sniziti učestalost pojavljivanja akutne lumbalne boli u prva tri poslijeoperacijska dana. Analgetski učinak deksametazona može biti direktna inhibicija lokalne upale koja igra ključnu ulogu u boli, a brojne studije su prikazale da proupalni citokini mogu biti uključeni u proces boli (87). Deksametazon je dobro poznati protuupalni lijek, široko upotrebljavan za liječenje upale. Dakle, deksametazon može inhibirati fosfolipazu A2 i ekspresiju ciklooksigenaze-2 tijekom upale, snižavajući sintezu prostaglandina, koji imaju glavnu ulogu u boli (88, 89).

Analizom učinka deksametazona na akutnu i kroničnu lumbalnu bol potvrđeno je da snižava učestalost pojavljivanja i akutne i kronične lumbalne boli suzbijanjem upale i sprečavanjem periferne hiperalgezije. Upalni medijatori mogu modulirati nocicepciju i doprinijeti povećanju i daljnjem postojanju boli (90). Lokalna infiltracija deksametazona može inhibirati stanje periferne hiperalgezije putem sprečavanja proupalnih čimbenika i citokina.

Zanimljivo istraživanje potvrđuje da deksametazon značajno snižava mogućnost pojavljivanja kronične lumbalne boli, u pacijenata bez akutne lumbalne boli. Nejasan je mehanizam kako



pacijenti bez prijeoperacijske akutne lumbalne boli imaju kroničnu bol poslije kombinirane spinalno - epiduralne anestezije. Lokalna trauma uzrokovana epiduralnom iglom rezultira kroničnom lumbalnom boli, a protuupalno i sprječavajuće djelovanje deksametazona na fosfolipazu A2 i ciklooksigenazu-2 snižava učestalost pojavljivanja kronične lumbalne boli u pacijenata bez prijeoperacijske akutne lumbalne boli (91).

### **Steroidi u liječenju kronične boli**

Utjecaj genetskih razlika na promijenjivost boli je značajna te može dovesti do individualizirane brige za pacijenta te identificirati nove ciljeve liječenja (92).

U liječenju kronične boli primjenjuju se različiti steroidni lijekovi, najčešće metodom epiduralne analgezije. Odgovor na epiduralno djelovanje deksametazona (*Decadron*), triamcinolona (*Kenalog*), betametazona (*Celestone*) i metilprednizolona (*Depo-Medrol*) potrebno je čekati nekoliko dana. Protuupalno djelovanje metilprednizolona i triamcinolona je kraće, ali počinje brže djelovati. Kortikosteroidi se značajno razlikuju u veličini čestica, pa veće mogu dovesti do začepljenja krvnih žila ako se primjene intravaskularno. Mikroskopska analiza veličina čestica kortikosteroida pokazuje da deksametazon - čestice su pet do deset puta manje od eritrocita i ne pokazuju nakupljanja (agregaciju), dok triamcinolon i betametazon imaju čestice koje su vrlo različite po veličini, gusto zbijene i mogu formirati opsežna nakupljanja (agregaciju). Metilprednizolon ima čestice relativno uniformne u veličini, manje od eritrocita, gusto zbijene i ne formiraju veliko nakupljanje (agregaciju), ali u bočici za višekratnu upotrebu sadrži benzil alkohol, koji je potencijalno toksičan kada se primijeni lokalno na živčano tkivo te može povećati rizik arahnoiditisa ili meningitisa. Stoga se za epiduralnu primjenu preporučuju steroidni lijekovi bez konzervansa ili jednokratne doze bez benzil alkohola. Epiduralno analgetsko djelovanje kortikosteroida najvjerojatnije je povezano s mehanizmom sprečavanja fosfolipaze A2 i upale, živčanog prijenosa u nocicepcijskim C vlaknima, smanjenjem propusnosti kapilara, inhibitorima sinteze prostaglandina, slabljenjem stanično posredovanog imunološkoga odgovora, membranskom stabilizacijom i supresijom neuropeptida (93, 94).

### 1.3.7. Opioidi i druga pomoćna sredstva

Iako točan mehanizam djelovanja opioida nije potpuno jasan, poznato je da je opioidom inducirana imunomodulacija posredovana opioidnim receptorima, te aktivacijom autonomnoga živčanog sustava i HHN osi (95). Aktivacija opioidnih receptora može regulirati periferni imunostani sustav stimulacijom HHN osi i simpatičkoga živčanog sustava. Aktivacija opioidnih receptora potiče produkciju ACTH-a iz hipofize, što potiče stvaranje glukokortikoida koji suprimiraju imunostani sustav. Glukokortikosteroidi suprimiraju reaktivnost svih imunostanih stanica osim regulacijskih limfocita T, četiri glavna tipa opioidnih receptora:  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$  i  $\sigma$  (96, 97). Opioidni receptori osim na stanicama živčanog sustava, prisutni su i na imunokompetentnim stanicama. Neutrofili i NK stanice izražavaju  $\mu$  i  $\delta$  receptore, dok monociti, makrofagi i limfociti T imaju  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  receptore. Klasični  $\mu$  opioidni receptor se povezuje s imunomodulacijom, jer djelovanje morfija blokira antagonist nalokson (98).

Opioidi su sve tvari dobivene sintezom koje se vežu za periferne i središnje opioidne receptore ( $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$  i  $\sigma$ ). Sprječavaju provođenje i daljnju obradu bolnih impulsa u cijelom području središnjega živčanog sustava. Razlika u snazi i nuspojavama ovisi o sklonosti odabiru vezivanja za pojedine receptore. Prema sklonosti za receptore analgezija je različite jačine. Opioidi pružaju dobru analgeziju, ali uzrokuju nuspojave kao što su pospanost, mučnina, povraćanje te je moguća respiratorna depresija i poteškoće održavanja dišnoga puta. Morfij suprimira funkciju neutrofila kao što je fagocitoza, oksidacija i ekspresija receptora komplementa zbog oslobađanja NO putem  $\mu_3$  receptora.

### Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi (*prema engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) sprječavaju upalni odgovor organizma, djeluju uz to antipiretički i analgetski inhibirajući enzim ciklooksigenazu. Prednost pred opioidima im je ta da ne izazivaju respiratornu depresiju kao opioidi, ne djeluju na pokretljivost gastrointestinalnoga trakta i ne izazivaju psihomotorni nemir. Nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova uzrok su blokiranja djelovanja prostaglandina koji sudjeluju u citoprotekciji sluznice gastrointestinalnoga trakta, povećanjem lučenja želučane kiseline uzrokuju dispepsiju i epigastričnu bol.

## **1.4. Spinalna anestezija za kirurške zahvate kod prijeloma bedrene kosti**

### **1.4.1. Preoptimizacija i kontraindikacije za neuraksijalnu anesteziju**

PPBK su izuzetno bolni, osobito u pokretu pa transport zahtijeva imobilizaciju, opioidnu analgeziju, intravensku nadoknadu tekućine i utopljavanje. Uspješna trijaža s ranim kliničkim prepoznavanjem PPBK-a (bol u kuku, nesposobnost kretanja i nošenja težine, skraćena noga u vanjskoj rotaciji) rana radiološka dijagnoza i prijam na hitni odjel unutar četiri sata. Primarno se nastavlja analgezija, zagrijavanje, infuzije tekućina i rana fiksacija prijeloma kosti kao najbolja analgezija. Nadzor boli provodi se u mirovanju i pokretu prije i poslije primjene analgetika, najčešće paracetamola. Oko 40 % pacijenata sa PPBK-om ima barem umjerenu renalnu insuficijenciju. Za ishod pacijenta važno je nadzirati kognitivnu funkciju.

#### **Rani postupak kod pacijenata sa PPBK-om**

- Rana identifikacija pacijenata s povišenim rizikom za perioperacijski morbiditet i mortalitet.
- Pouzdane dodatne pretrage, indicirane pridruženim bolestima pacijenata.
- Preoptimizacija pacijenata prije kirurškoga zahvata.
- Rana rehabilitacija i planiranje otpusta.
- Primjerena interdisciplinarna komunikacija anesteziologa, kirurga i gerijatra glede operacije.

Sve bolnice s hitnim prijama razvit će specifične protokole za reanimaciju pacijenata sa PPBK-om, u odnosu na: nadziranje (puls oksimetrija, frekvencija disanja, EKG, neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka, temperature i mjerenje intenziteta boli u mirovanju i pokretu; kanilaciju i intravensku nadoknadu tekućina; te treba provoditi analgeziju, termoregulaciju i potrebnu skrb. Protokoli moraju biti primijenjeni u ambulantnom transportu, kao i u bolničkom prijmu. Posljedično, važne pridružene bolesti trebaju biti prepoznate i liječene bez nepotrebnog odlaganja kirurškoga zahvata, s ciljem svođenja na najmanju moguću mjeru specifičnoga rizika od kirurgije i anestezije.

### 1.4.2. Regionalna anestezija

Sistemska reakcija na traumu i operacijski zahvat održava se kroz aktivaciju simpatičkoga živčanog sustava, endokrinoga stresnog odgovora sa sekrecijom hormona hipofize, povišenjem inzulinske rezistencije, te kroz imunološke i hematološke promjene kao što su povišena produkcija citokina, reakcija akutne faze i limfocitna proliferacija. Postoji veliki interes za modifikacijom stresnog odgovora, u odnosu na moguće koristi u kirurškom ishodu. Opseg modifikacije stresnog odgovora ovisi o izboru analgetske tehnike. Sprječavanje stresnog odgovora najbolje se postiže neuralnom blokadom s lokalnim anestheticima. Epiduralna analgezija s lokalnim anestheticima prevenira endokrini i metabolički odgovor na traumu i operaciju zdjelice i donjih udova. Epiduralna blokada dermatoma od T4-S5 segmenta, učinjena prije početka kirurškoga zahvata, sprječava povišenje kortizola i koncentraciju glukoze u odgovoru na histerektomiju (99). Aferentni bolni podražaji iz operacijskoga polja do SŽS i osi hipotalamus-hipofiza, i eferentni autonomni neuronski put prema jetri i srži nadbubrežne žlijezde, blokirani su primjenom lokalnih anestetika, odnosno smanjena je adrenokortikalna i glikemična reakcija na bolne podražaje. Nepotpuna neuralna blokada neće u potpunosti sniziti hormonalne i metaboličke promjene. U torakalnoj i gornjoj abdominalnoj kirurgiji, nije moguće kompletno blokirati sekreciju hormona hipofize, unatoč ekstenzivnoj epiduralnoj blokadi s lokalnim anestheticima. Bromage i sur. (100) navode da epiduralni blok do C6 dermatoma inhibira glikemičke promjene, ali se ne povisuje koncentracija kortizola u odgovoru na torakalnu i gornju abdominalnu kirurgiju. Zasebne studije pokazuju da analgezija uporabom neuralne blokade vodi do poboljšanja u fiziološkim varijablama specifičnih organa. Cilj je da se metaanalizama dokaže da regionalna analgezija ima djelotvoran učinak na kirurški ishod pacijenta. Regionalna analgezija ima korisne učinke na sniženje tromboemboličkih komplikacija, plućnih i kardijalnih, gastrointestinalnih i drugih komplikacija. Usprkos podacima da regionalna analgezija ima korisne učinke na organe, sniženi poslijeoperacijski morbiditet i duljinu hospitalizacije, još uvijek se ne mogu donijeti konačni zaključci.

Stresni odgovor na traumu i operacijsko liječenje uključuje brojne hormonalne promjene inicirane neuronskom aktivacijom HHN osi i metaboličkim katabolizmom. Veličina i trajanje stresnog odgovora proporcionalna je kirurškoj ozljedi i razvoju komplikacija kao npr. sepse. Druge promjene vezane za kirurški stres odnose se na povećanu produkciju citokina koji potiču lokalne tkivne odgovore na ozljedu.

Regionalna anestezija s lokalnim anestetikima sprječava stresni odgovor na traumatsku ozljedu i operacijski zahvat te može utjecati na poslijeoperacijski ishod pacijenata s korisnim učincima na funkciju organa.

### **Odabir anestezije kod PPBK-a**

Kirurška korekcija prijeloma bedrene kosti najbolji je analgetski postupak u liječenju PPBK-a, bilo da se izvodi pod općom ili regionalnom anestezijom. Veliki broj studija analizira i uspoređuje morbiditet i mortalitet operiranih u općoj ili regionalnoj tehnici anestezije.

U bazi podataka malo je objavljenih istraživanja o optimalnoj anesteziološkoj tehnici za kirurške zahvate pacijenata sa PPBK-om. Anesteziolozi obično primjenjuju tehniku anestezije koju osobno najčešće koriste i s kojom imaju najbolje rezultate, a prema objavljenim podacima, polovica onih koje se primjenjuju je neuraksijalna, a ostalo je opća anestezija.

Iako mnoge studije prikazuju drugu najpovoljniju metodološku razinu i često nedovoljan broj pacijenata, u zaključcima mnogih autora nema razlika u jednomjesečnom mortalitetu između neuraksijalne i opće anestezije u pogledu pneumonija, infarkta miokarda, cerebrovaskularnih incidenata, stanja akutne konfuzije, kongestivnih bolesti srca, akutne renalne insuficijencije, plućne tromboembolije, broj pacijenata s transfuzijom krvi, duljinom operacije i duljinom hospitalizacije između ove dvije anesteziološke tehnike. Također, kada se upotrijebio potentni profilaktički antikoagulans (kao niskomolekulski heparin) za poslijeoperacijsko zgrušavanje, nije bilo razlike u riziku duboke venske tromboze između neuraksijalne i opće anestezije. Ako nije bila primijenjena profilaksa s potentnim antikoagulantnim lijekovima, rizik duboke venske tromboze bio je manji u pacijenata s neuraksijalnim blokom (101).

Na temelju *Cochrane* sistemskog pregleda, od 2004. za operacije PPBK-a preporučuje se regionalna anestezija koja može sniziti pojavu poslijeoperacijske kognitivne disfunkcije, pa *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* preporučuje da spinalna/epiduralna anestezija bude razmatrana za sve pacijente koji se planiraju podvrgnuti kirurškoj rekonstrukciji PPBK-a, osim pacijenata s kontraindikacijom. Objavljeni radovi potvrđuju dokazima da je regionalna anestezija superiornija od opće anestezije. Ovi podatci u korist regionalne anestezije potvrđeni su nedavnim metaanalizama koje preporučuju regionalnu anesteziju kao tehniku odabira, iako se manji broj članaka ograđuje od donošenja definitivnih zaključaka. Općenito se ne podržava primjena opioidnih analgetika kao jedinstveni dodatak anesteziji za ove pacijente, zbog relativno većega rizika respiracijske depresije i poslijeoperacijskoga kognitivnog poremećaja. Periferni živčani blokovi se uvijek razmatraju kao dodatak spinalnoj ili općoj anesteziji, kako bi se produljilo vrijeme poslijeoperacijske neopioidne analgezije.

### 1.4.3. Spinalna anestezija

Otkrivanje tipova receptora prisutnih u presinaptičkoj i postsinaptičkoj membrani neurona, odgovornih za prijenos nociceptivnih bolnih signala u dorzalne korijene kralješnične moždine, dovelo je intratekalne primjene lijekova kao učinkovite metode u liječenju boli. Apliciranje relativno niskih doza lijekova koji djeluju na specifične tipove receptora unutar kralješnične moždine, s relativnim izbjegavanjem nuspojava i neželjenih događaja, bilo je veliki doprinos u postupcima rješavanja problema nekih stanja boli (102). Spinalna anestezija je jednostavna tehnika koja osigurava brz i dubok kirurški blok primjenom malih doza lokalnog anestetika u subarahnoidalni prostor (103). Kliničku sliku spinalne anestezije određuje širenje lokalnog anestetika u subarahnoidalnom prostoru koje ovisi o osobinama otopine lokalnog anestetika, kao što je doza, volumen, specifična gustoća otopine, temperatura, viskoznost i aditivi. Tehnika punkcije i fiksacije bloka ovisi o položaju pacijenta, visini punkcije, smjeru otvora igle, smjeru i brzini injiciranja LA. Za širenje lokalnog anestetika važna su obilježja pacijenta kao što je volumen likvora, tjelesna masa, spol, spinalna anatomija i intraabdominalni tlak (104). Klinička procjena distribucije subarahnoidalnog bloka sastoji se od određivanja maksimalne visine senzoričkoga bloka, gubitkom osjeta za hladnoću pomoću „pin-prick” testa. Intenzitet motoričkoga bloka određuje se pomoću modificirane skale *Bromage*, a parametri su potpuno nepokretna noga, pokretno stopalo, djelomična fleksija u koljenu, potpuna fleksija koljena, djelomična fleksija u kuku i potpuna fleksija u kuku (100). Spinalna anestezija izvodi se najčešće u sjedećem položaju pacijenta, na visini punkcije između trećeg i četvrtog lumbalnog kralješka (L3-L4) medijalnim pristupom s otvorom igle usmjerene kranijalno, i brzinom davanja otopine LA 3 ml/30 sekundi. Tijekom fiksacije bloka, pacijent je u horizontalnom, supinacijskom položaju. Oporavak pacijenta prati se kroz potrebe poslijeoperacijske analgezije, vremena mikcije i vremena samostalnog ustajanja. Očekivane nuspojave i komplikacije mogu biti kardiovaskularne, kao hipotenzija i bradikardija, dok su češće neurološke nuspojave kao što je glavobolja, mučnina, povraćanje, tranzitorni neurološki sindrom (TNS), te svrbež, poglavito kod primjene opioida.

U predviđanju pozitivne kliničke slike važna je individualna prilagodba doze LA i gustoće otopine s ciljem optimizacije kliničke slike spinalne anestezije. U preoptimizaciji pacijenata svakako je važno uočavanje rizičnih skupina za razvoj intraoperacijskih kardiovaskularnih nuspojava te izbjegavanje konverzije iz spinalne u opću anesteziju.

Potvrđena je hipoteza Joris i sur. (43) da spinalni mehanizmi doprinose stvaranju analgezije s epiduralnim nižim dozama sufentanila u kombinaciji s LA. Svrha i uspješnost kombinacije dvaju tipova intratekalnih lijekova na ovaj se način može objasniti njihovim diferentnim analgetskim svojstvima i njihovom sposobnošću blokade boli na dvama različitim mjestima. Opioidi stvaraju analgeziju specifičnim vezanjem i aktivacijom opijatnih receptora u *substantia gelatinosa* kralješnične moždine, a lokalni anestetici blokiranjem prijenosa impulsa boli na razini živčanih korjenova i dorzalnih ganglija. U eksperimentalnoj studiji, Chen (105) objavljuje nove funkcionalne podatke o tome da sistemski morfij inhibira projekciju neurona dorzalnih korjenova kroz direktnu aktivaciju spinalnih  $\mu$  opioidnih receptora. Ovi podatci sugeriraju da je inhibicija spinalnih neurona s aktivacijom lokalno spinalnih kolinergičnih cirkulirajućih receptora, neovisna o supraspinalnom silaznom putu čime se može potvrditi važnost razumijevanja uloge spinalnih  $\mu$  opioidnih receptora i kolinergičnoga sustava u analgetskom djelovanju sistemskih opioida. Studija Yamada i sur. (106) pokazuje da morfij može proizvesti termalnu antinocicepciju preko  $\kappa$  opioidnih receptora u kralješničnoj moždini, u odsutnosti  $\mu$  opioidnih receptora. Smatra se da  $\kappa$  receptori čine molekularni doseg morfija u višim dozama. Predlaže se da  $\kappa$  receptori mogu imati ulogu u analgeziji s visokim dozama morfija u liječenju maligne boli. Rezultati nedavne studije Dogrul i sur. (107) pokazuju da sistemski primijenjen morfij aktivira silazni serotonergični put, i da 5-HT<sub>7</sub> receptori u spinalnoj moždini imaju važnu ulogu u sistemskoj morfijskoj antinocicepciji. Opioidima inducirana ekscitatorna neuroplastičnost dovodi do hiperanalgezije, tolerancije, mioklonusa, grčeva, mučnine, povraćanja i moguće kronifikacije boli. U nedostatku fizioloških objašnjenja za sinergistično djelovanje, čini se daleko vjerojatnije da lokalni anestetici priskrbuju razinu spinalne, segmentalne analgezije, dok simultano, sistemski apsorbirani opiodi dodatno čine analgeziju, ali supraspinalno. Nedavne preporuke za perioperacijsko liječenje PPBK-a su bile spinalna ili opća anestezija s oprezom za simultani pad arterijskog tlaka tijekom operacije (108). Poslijeoperacijska epiduralna analgezija (uključujući kombiniranu spinalno-epiduralnu anesteziju) omogućava dobru poslijeoperacijsku analgeziju, ali zbog mogućnosti ograničenja rane mobilizacije poslije kirurške korekcije, općenito se manje primjenjuje. Spinalna (subarahnoidalna) anestezija općenito se upotrebljava sa ili bez sedacije. Konceptualno, spinalna anestezija za fiksaciju PPBK-a u osoba starije dobi se značajno razlikuje od spinalne anestezije za carski rez u mladih pacijentica. Niske doze intratekalne primjene bupivakaina (<10 mg) dovele su do sniženja učestalosti uobičajene očekivane hipotenzije (109). Pokušaj lateralizacije subarahnoidalne anestezije uporabom hiperbaričnoga bupivakaina s postavljanjem pacijenta u bočni položaj (s prijelomom kuka inferiorno) može smanjiti

intraoperacijsku hipotenziju. Intratekalna koadministracija opioida produljuje poslijeoperacijsku analgeziju, ali imajući u vidu da se fentanilu daje prednost nad morfijem ili diamorfinom, zbog povezanosti s povećanom respiracijskom i kognitivnom depresijom.

Sedacija se može primijeniti, ali s oprezom kod pacijenata starije dobi. Midazolam i propofol se najšire primjenjuju, dok se teoretski može primijeniti i ketamin kod hipotenzije, ali s mogućom poslijeoperacijskom konfuzijom. Uvijek se preporučuje dodatak kisika tijekom spinalne anestezije. Infiltracija rane lokalnim anestetikom smatra se nedostatnom analgezijom. Učinak LA velikih volumena, niske koncentracije za perikapsularnu/ periostalnu injekciju nije dosada ocjenjivana (110).

Spinalna anestezija je najkonzistentniji blok za kirurške zahvate u ortopediji i kirurgiji donjeg abdomena. Spinalna anestezija omogućava izbjegavanje rizika opće anestezije kao što je aspiracija želučanog sadržaja i teškoća održavanja dišnog puta. Bupivakain je pouzdan lokalni anestetik za kirurške zahvate u trajanju od 90 do 120 minuta (111). Dakle, različiti dodatci kao epinefrin, fenilefrin, klonidin, opioidi itd. mogu se dodati lokalnom anestetiku (112, 113). Intratekalna administracija opioida može uzrokovati središnju i respiratornu depresiju.

### **Intraoperacijski nadzor**

Anestezija ima direktni utjecaj na različite sustave kao što je cilijarna funkcija (114) i indirektno utječe na endokrini i metabolički odgovor, oksigenaciju, ventilaciju i tkivnu perfuziju. Minimalni standardi nadzora tijekom operacije uključuju kontinuiranu prisutnost anesteziologa, puls oksimetriju, kapnografiju, EKG i neinvazivno praćenje arterijskog tlaka i temperature. Uvijek treba imati u vidu da starija populacija ima visoku pojavnost značajnih pridruženih bolesti što indicira daljnji nadzor koji uključuje: invazivno mjerenje arterijskog tlaka, centralni venski tlak (CVT), minutni volumen, bispektralni indeks (BIS) i saturaciju Hb s kisikom. Tjelesna temperatura se rutinski nadzire (1).

#### **1.4.4. Usporedba utjecaja regionalne i opće anestezije na kirurški stresni odgovor**

Spinalna anestezija rezultira manjom imunosupresijom tj. održava broj Th1 stanica i time potiče staničnu imunost (115). Inhibicijski učinak na NK staničnu funkciju povezan je sa supresijom lučenja kortizola (116). Nakon totalne endoproteze kuka, razina kortizola je bila niža u grupi



regionalne anestezije nego u grupi opće anestezije (117). Ti rezultati pokazuju da je kirurškim stresom potaknuto lučenje kortizola smanjeno u regionalnoj anesteziji. Stoga je razumljivo da aferentni neuralni blok induciran spinalnom anestezijom smanjuje intraoperacijski i poslijeoperacijski neuroendokrini stresni odgovor (118-120).

#### **1.4.5. Liječenje poslijeoperacijske boli kod prijeloma bedrene kosti**

U aferentnim vlaknima perifernih živaca nalaze se sva tri klasična podtipa opioidnih receptora važnih za perineuralno injiciranje opioida, iako nije isključen sistemski opioidni učinak ili središnje širenje injiciranih opioida na receptore dorzalnih ganglija (121).

Blokada perifernih živaca: bedrenog, opturatornog i lateralnog kožnog živca mogu biti dovoljni za perioperacijsku analgeziju. Preporuka (122) je da se *Fascia iliaca compartment block* upotrebljava kao rutinska tehnika u hitnoj službi kod svih pacijenata s kliničkom dijagnozom PPBK-a. Prijeoperacijska ili poslijeoperacijska periferna blokada živaca može biti upotrijebljena kao dodatak kod opće ili spinalne anestezije.

#### **Dodatak olakšavanju boli**

Regularno davanje paracetamola se nastavlja kroz cijeli perioperacijski period. Nesteroidni protuupalni lijekovi upotrebljavaju se s velikim oprezom kod pacijenata sa PPBK-om. U pacijenata s zatajenjem bubrega oralni opioidi se ne preporučuju, a dozu i frekvenciju intravenskih opioida treba sniziti. Kodein se ne preporučuje zbog nuspojava konstipacije, emetičkoga djelovanja povezanog s perioperacijskim kognitivnim poremećajem.

## **1.5. Poslijeoperacijski poremećaj svijesti**

Poznato je da kortizol kao hormon stresa utječe na pamćenje i učenje, snižava imunitet i gustoću kostiju, povećava tjelesnu težinu, arterijski tlak, kolesterol i bolesti srca. Kronični stres i povišena razina kortizola povisuju rizik za depresiju, mentalne bolesti i niža životna očekivanja. Općenito oko 25% pacijenata sa PPBK-om prekida rutinski postupak i rehabilitaciju. Liječenje uključuje multimodalnu optimizaciju poslijeoperacijske skrbi koja zahtijeva učinkovitu analgeziju, prehranu, hidraciju, održavanje elektrolitne ravnoteže, pouzdanu medikaciju, funkciju crijeva i ranu mobilizaciju, prevenciju i liječenje komplikacija kao što je upala pluća i prsnog koša, tihu ishemiju miokarda i infekciju urinarnog trakta (123).

### **1.5.1. Poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija (POKD)**

Poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija (POKD) i delirij su odvojeni entiteti i aktualne teme od posebne važnosti u gerijatrijskoj kirurškoj populaciji (124). POKD se referira kao promjena u mišljenju i pamćenju poslije kirurškoga zahvata. POKD još nije prepoznat u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i nije prikazan kao dijagnoza u *Diagnostic and Statistical Manual*. Termin POKD upotrebljava se kao prezentacija slabljenja različitih neuropsiholoških domena koje uključuju pamćenje, izvršavanje funkcija i brzinu zaključivanja. POKD se definira kao spektar SŽS-a, bilo akutne ili perzistentne promjene uključujući smrt mozga, moždane udare, suptilne neurološke znakove i neuropsihološke poremećaje (125).

POKD se razlikuje od delirija ili demencije. Razlike su sljedeće: delirij se opisuje kao konfuzijsko stanje poremećaja u pažnji i svjesnosti u okruženju. Simptomi delirija se mijenjaju tijekom dana i pacijenti su često dezorijentirani. Halucinacije i nepouzdana komunikacija ili ponašanje mogu se promatrati u prisutnom deliriju. Nasuprot tomu, pacijent s POKD-om je orijentiran, ali se ističe značajno slabljenje ili promjena razine ponašanja u jednoj ili više neurofizioloških domena u odnosu na njegovo temeljno ranije ponašanje (126).

Mehanizam kognitivnog poremećaja poslije anestezije i operacijskog zahvata nije još potpuno jasan. Rezultati eksperimentalnih ispitivanja na životinjama predlažu važnu ulogu imunološkoga odgovora na kirurški zahvat. Terrando i sur.(127) prikazuju da periferne kirurške procedure u miševa aktiviraju upalne TNF- $\alpha$  /NF- $\kappa$ B signale kaskade, oslobađajući citokine

koji smanjuju integritet moždano krvne barijere. Dakle, makrofagi mogu olakšano migrirati u hipokampus, s posljedičnim smanjenjem pamćenja. Kognitivne funkcije ostaju nesmanjene ako je ovaj mehanizam blokiran aktivacijom kaskade protuupalnih kolinergičnih signala za sprječavanje sekrecije proupalnih citokina. Neke osobe mogu biti genetski sklonije i osjetljive na djelovanje anestetika.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza poslijeoperacijskog neurološkog poremećaja sa smanjenjem kognitivne funkcije. Rundshagen (128).

	Manifestacija	Dijagnostička metoda	Vremenski period	Prognoza
Poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija (POKD)	Novi kognitivni deficit koji se pojavljuje poslije operacije (smanjenje pamćenja, sposobnosti za kombinaciju ciljeva, psihomotorna nespretnosti sl.	Prije i poslijeoperacijsko psihometrično testiranje	Pojavljuje se odmah poslije operacije, može trajati do šest mjeseci.	Reverzibilno u danima i mjesecima.
Delirij	Kognitivni deficit, halucinacije, promjene stanja svijesti i drugi mehanizmi.	Različiti stupnjevi delirija, NuDESC, CAM ICU.	Dani do tjedni, ovisno o uzroku (fenomen povlačenja, komplikacije infekcija).	Reverzibilno ako je stanje izlječivo.
Središnji antikolinergični sindrom	Agitacija ili somnolencija /komatozno stanje.	Reverzija na administraciju fiziostigmina.	Nastaje odmah nakon operacije.	Reverzibilno s medikacijom.
Demencija	Smanjena memorija, smanjeno sažeto mišljenje i prosuđivanje, središnje smanjenje (afazija, apraksija, agnozija i /ili izvršna disfunkcija), promjene osobnosti.	Različiti testovi demencije, npr. <i>Mini Mental Status Examination, Short Syndrome Test, Dementia Detection Test</i>	Razvija se progresivno tijekom mjeseci do godina.	Slaba prognoza, nema raspoložive terapije.
Akinetička kriza	Pogoršanje parkinsonizma sa značajnom akinezijom i nesposobnošću verbalizacije.	Podatci o prekidu antiparkinsonske medikacije u perioperacijsko vrijeme.	Odmah poslije operacije ili unutar sati.	Reverzibilno s primjenom antiparkinsonske medikacije

### 1.5.2. Čimbenici rizika i evaluacija kognitivnog poremećaja

Kline i sur. (129) istraživali su POKD u kontekstu longitudinalne studije na razvoju i tijeku Alzheimerove bolesti te utječe li operacijski zahvat na tijek demencije. MRI otkriva da je pet do devet mjeseci nakon opće anestezije i operacije volumen sive tvari mozga niži, atrofične promjene pokazale su se na hipokampusu, a lateralni ventrikuli su bili veći. Poslijeoperacijska kognitivna funkcija bila je osobito smanjena kod pacijenata koji su već ranije imali blage, subkliničke kognitivne promjene prije kirurškoga zahvata. Razlika između pacijenata koji jesu i koji nisu podvrgnuti operacijskom zahvatu nestaje tijekom vremena kako se demencija povećava u obje grupe.

Zloupotreba alkohola i anksioznost te depresija bazalnoga raspoloženja identificiraju se kao daljnji rizični čimbenici za POKD. U randomiziranoj studiji, Hudetz i sur. (130) pokazuju da pacijenti s anamnezom zloupotrebe alkohola imaju jači kognitivni poremećaj poslije operacije od pacijenata koji nemaju takvu povijest bolesti, čak i kada prestanu konzumirati alkohol pet tjedana prije operacije. Ovi pacijenti također imaju slabiji kognitivni poremećaj od pacijenata koji nisu operirani, bilo da su imali anamnezu zloupotrebe alkohola ili ne. Niska razina obrazovanja je sljedeći rizični čimbenik za POKD. Ističe se da postoje genetski predisponirajući čimbenici rizika za POKD. Starija dob pacijenta, cerebrovaskularne bolesti i ekstenzivna kirurgija zajedno idu u prilog za POKD. Važno je istaknuti da je kognitivni poremećaj vodeća manifestacija poremećaja homeostaze, osobito tijekom intraoperacijskoga postupka održavanja homeostaze pacijenata s tekućinama, elektrolitima i ravnotežom glikemijskoga statusa. Longitudinalne studije jasno pokazuju da nepravilan nadzor glikemije tijekom operacije može smanjiti kognitivnu funkciju. Kardiovaskularna, respiracijska, hepatična i renalna insuficijencija zajedno su povezane sa slabljenjem funkcije mozga. Teorijski je jasno da je odgovarajuća intra i poslijeoperacijska dostava kisika za sve vitalne organe esencijalna kako bi poslijeoperacijski moždani poremećaj bio izbjegnut. Ovo uključuje perioperacijsku hipoksemiju i ishemiju. Ipak, ove varijable mjerene s puls oksimetrijom i arterijskim tlakom ne smatraju se dovoljno značajnima za POKD (131). Kako bi se dobilo više informacija, u budućim bi se studijama trebala uključiti cerebralna oksimetrija. Nadzor regionalne saturacije s kisikom (rSO<sub>2</sub>) dozvoljava kontinuirano neinvazivno mjerenje cerebralnog balansa regionalne oksimetrije unutar frontalnog cerebralnog korteksa. Ova tehnologija omogućuje dodatni pogled u pacijentov klinički status. Ipak, novosti u tehnologiji imperativ su kliničarima za objavljivanje važnih situacija i ograničenja koja mogu utjecati na rSO<sub>2</sub>. U usporedbi s drugim oksimetrijskim

tehnologijama, kao što su arterijska (SaO<sub>2</sub>) i jugularna venska (SjvO<sub>2</sub>) saturacija kisikom, verifikacija točnoga moždanog rSO<sub>2</sub> ostaje za tehničko sučeljavanje. Iako neke laboratorijske studije koje predlažu da anestetici koji se koriste kod opće anestezije imaju toksične učinke na SŽS, taj je učinak manje očit u kliničkim studijama (132).

### **Procjena kognitivnog poremećaja**

Metodu procjene konfuzije (*prema engl. The Confussion Assesment Method*) je razvio dr. Sharon Inouye 1990. godine s namjerom da postane klinički instrument procjene delirija od strane nepsihijatrijskog zdravstvenog osoblja (135). Delirij je definiran u terminima četiri dijagnostička obilježja i smatra se prisutnim kada je pozitivno obilježje 1 i 2 i bilo 3 ili 4.

### **1.5.3. Prevencija poslijeoperacijskoga kognitivnog poremećaja**

Pravilo je da kraće trajanje djelovanja anestetika znači i kraće trajanje kognitivnih promjena u ranom poslijeoperacijskom tijeku (133, 134). Pacijenti su premedicirani sedativima koji smanjuju pamćenje npr. midazolam, pa bi ova praksa trebala biti kritički ponovno procijenjena. U kliničkim studijama nađeno je mjerljivo smanjenje memorije; sjećanja dan poslije operacije u pacijenata koji su bili premedicirani s midazolamom i koji su podvrgnuti 1-2 sata općoj anesteziji s propofolom i remifentaniolom (132). Kognitivni poremećaj nije kompatibilan s modernim *fast-track* konceptom perioperacijskog postupka u dnevnoj kirurgiji koji omogućuje pacijentu aktivnu kooperaciju u ranom poslijeoperacijskom tijeku. Nema mogućeg instrumenta za mjerenje kognitivnoga poremećaja u rutinskoj kliničkoj praksi. POKD se različito definira u heterogenim skupinama pacijenata, različitim metodama testiranja, različito dizajniranim studijama, što otežava generaliziranje analiza i zaključaka koje se dobivaju iz rezultata raspoloživih studija. Poželjno bi bilo učiniti više psihometričnih testova koji bi se implementirali u rutinsku kliničku praksu. Daljnje istraživanje trebalo bi odrediti opseg znanja i vještina koji omogućuju kognitivni trening za promociju kognitivnih učinaka, poglavito u starijih pacijenata, što bi im omogućilo brži oporavak i bolju kvalitetu života nakon anestezije i operacije.

## **2. HIPOTEZA**

Intratekalna primjena deksametazona poboljšava kvalitetu anestezije u pacijenata s prijelomom bedrene kosti u odnosu na spinalnu anesteziju samo s lokalnim anestetikom.

### 3. CILJEVI RADA

#### OPĆI CILJ:

Cilj istraživanja je utvrditi utječe li intratekalna primjena deksametazona u spinalnoj anesteziji s levobupivakainom na poslijeoperacijske promjene svijesti, vrijednosti kortizola u krvi i kvalitetu liječenja pacijenata s prijelomom bedrene kosti u odnosu na spinalnu anesteziju koja se daje samo s lokalnim anestetikom.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

- utvrditi perioperacijski intenzitet boli koristeći vizualnu analognu skalu (*prema engl. VAS scale*) poslije primjene deksametazona intratekalno u osjetljivoj populaciji ASA2 i ASA3 pacijenata s prijelomom bedrene kosti;
- utvrditi kretanje glukoze u perioperacijskom tijeku;
- utvrditi perioperacijsko krvarenje i pokazatelje hemodinamskih promjena;
- utvrditi perioperacijske neželjene događaje, morbiditet i mortalitet i duljinu liječenja prema modalitetima anestezije.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Etička načela**

Istraživanje je provedeno u Kliničkoj bolnici Sveti Duh, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu te na Klinici za kirurgiju, u razdoblju od studenog 2013. do prosinca 2015. godine. U randomiziranu, prospektivnu, dvostruko slijepu studiju uključeno je 60 pacijenata, obaju spolova, podijeljenih u dvije skupine, 30 u skupini DLSA (skupina deksametazon+levobupivakain) i 30 u skupini LSA (skupina levobupivakain). Za provođenje navedenog istraživanja dobivena je suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Sveti Duh (30. listopada 2012.). Pacijentima je, na razumljiv način, objašnjeno ustrojstvo istraživanja, nakon čega su potpisali informativni pristanak.

### **4.2. Ispitanici i metode**

Istraživanje je provedeno u obliku randomizirane, prospektivne, dvostruko slijepe studije s uključenih 60 pacijenata hitno zaprimljenih zbog prijeloma proksimalnog dijela bedrene kosti podijeljenih u dvije skupine.

Ispitivana skupina pacijenata primila je spinalnu anesteziju s levobupivakainom i deksametazonom (DLSA), a kontrolna skupina primila je spinalnu anesteziju s levobupivakainom (LSA).

Kao primarne mjere učinka pratili smo pojavu poslijeoperacijske promjene svijesti i vrijednost kortizola u krvi nakon primjene dviju otopina u spinalnoj anesteziji. Kao sekundarne mjere učinka pratili smo poslijeoperacijski nadzor intenziteta boli koristeći vizualnu analognu skalu (VAS scale), vrijednosti glukoze u krvi, perioperacijske oscilacije arterijskog tlaka, krvarenje, pojavu plućne embolije, ishod i duljinu hospitalizacije.

Prilikom standardnog anesteziološkog pregleda pacijenti su upoznati s operacijskim zahvatom i spinalnom anestezijom te mogućim nuspojavama i neželjenim posljedicama vezanim uz operacijski zahvat i vrstu anestezije.

Uključujući kriteriji su bili hitni pacijenti s prijelomom proksimalnog dijela bedrene kosti ASA statusa 2 i 3 (*American Society of Anaesthesiologists physical status classification*) prema ASA prijeoperacijskoj klasifikaciji, stariji od 50 godina, te da pristaju na sudjelovanje u istraživanju.



Kao isključujući kriteriji uzeti su: odbijanje sudjelovanja u istraživanju, već postojeće promjene svijesti, te takva stanja ili bolesti koja bi mogle utjecati na usmjerenje neuroendokrinog odgovora, a to su: primarne i sekundarne imunodeficijencije, autoimune bolesti, endokrine bolesti, dugotrajna kortikosteroidna supresivna terapija, primjena citostatika i radioterapije, zarazne i maligne bolesti, alergija na lijekove i anamnestički podatci šećerne bolesti, kršenje protokola istraživanja, odustajanje pacijenta tijekom istraživanja u daljnjem sudjelovanju, nepredviđeni događaji tijekom istraživanja.

Nakon što su ispitanici zadovoljili kriterije uključivanja, učinila se randomizacija dvije skupine ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)). Po zadovoljavanju zadanih kriterija, ulaskom u istraživanje, pacijenti su pročitali *Obavijest za ispitanike* i potpisali *Suglasnost za sudjelovanje odraslog ispitanika u istraživanju*.

Ispitanici su pripremljeni prema uobičajenom bolničkom protokolu za ovaj tip operacijskoga zahvata. Vremenski period gladovanja koji se zahtjeva prije operacijskog zahvata proveden je prema standardnom bolničkom postupku: šest sati od konzumiranja krute hrane i kravljeg mlijeka, i dva sata od bistrre tekućine.

Po dolasku u operacijsku dvoranu i smještanju na operacijski stol pacijentu se postavio standardni monitoring koji uključuje: praćenje rada srca metodom elektrokardiografije (EKG), praćenje saturacije hemoglobina kisikom metodom pulsne oksimetrije (SpO<sub>2</sub>), neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka metodom automatske oscilometrije. Postavila se venska kanila u perifernu venu za primjenu lijekova te se provodila kontinuirana infuzija elektrolitskih otopina (5 ml/kg/h) za vrijeme operacijskoga zahvata.

**Spinalna anestezija** se izvodila u sjedećem ili bočnom položaju u razini L3-L4 pristupom u središnjoj liniji Whitacre/Quincke spinalnom iglom debljine 22- 27 Gy. Prije injiciranja, koža u zadanom području se infiltrirala sa 1 ml 2 %-tnog lidokaina (*Lidokain*, Belupo). Pacijentima kontrolne skupine injiciralo se 12,5 mg 0.5 %-tong levobupivakaina (*Chirocaine*, Abbott), a pacijentima istraživane skupine 12,5 mg 0.5 % levobupivakaina i 8 mg deksametazona (*Dexamethasone sodium phosphate*, KRKA), ukupno 4,5 ml intratekalno. Nakon učinjene spinalne anestezije pacijenti su položeni u supinacijski položaj i primali su kisik 3-5 L/min na masku. Širenje subarahnoidalnog bloka procijenjivalo se svakih dvije minute tijekom 20 minuta. Prvi znak učinka otopine lijeka bio je subjektivni osjećaj topline u stopalima. Motorna funkcija je blokirana na mjestu najveće koncentracije lijeka. Senzorni blok zahvaća dva do četiri dermatoma udružen sa simpatičkim blokom koji zahvaća još sljedeća dva do četiri dermatoma prema kranijalno. Vremenski nastup bloka definira se od vremena injekcije lijeka u intratekalni prostor do vrha senzoričkog i motornog bloka (razina najvišeg dermatoma). Povlačenjem bloka

smatra se vraćanje motorne funkcije. Procjena senzornog bloka i povlačenje istog uključuje osjećaj dodira, dubokog pritiska, trnjenja i položaja.

Hipotenzija, 30 %-tno sniženje sistoličkoga arterijskog tlaka od bazalne linije ili sistolički arterijski tlak <100 mmHg koju smo liječili efedrinom 5-10 mg i.v. i kristaloidnim otopinama, te bradikardija, HR <50/min koju smo liječili atropinom 0.5 mg i.v. Za mučninu i povraćanje ordinirano je 0.15 mg /kg metoklopramida i.v.

Kirurška korekcija ekstrakapsularnih prijeloma učinjena je osteosintezom prema AO metodi (gamma čavao). Po zatvorenoj repoziciji na ekstenzijskom stolu, pod kontrolom RTG-a pristupi se osteosintezi trohanteričkim zaključavajućim čavlom (*Instrumentaria*) na tipičan način. Šavi operacijske rane učine se po slojevima tkiva.

Kirurška korekcija intrakapsularnih prijeloma proksimalne bedrene kosti učinjena je ugradnjom parcijalne endoproteze kuka (PEP). Po inciziji zglobne kapsule u obliku obrnutog slova T učini se resekcija vrata i ekstirpacija glave femura. Učini se priprema femoralnog kanala odgovarajućim svrdlima i rašpama te implantacija parcijalne endoproteze tipa Austin-Moore koja se reponira u acetabulum. Kontrolirala se hemostaza i postavila Redon drenaža. Učinila se rekonstrukcija zglobne kapsule i postavili se šavi operacijske incizije po slojevima. Kod svih operacija mjerena je duljina trajanja operacije u minutama, te intraoperacijski gubitak krvi u mililitrima. Poslije operacije indikacija za transfuziju krvi temeljila poslijeoperacijskom gubitku krvi na dren, izmjenom hematokritu <30 % i hemoglobinu nižem od 10 g/dl i ovisno o općem stanjem pacijenta. Drugi poslijeoperacijski dan započinje se prilagođenom rehabilitacijom i ustajanjem. Rana rehabilitacija i tromboprofilaksa provode se u prevenciji komplikacija (plućna tromboembolija, upala pluća, dekubitus).

Bol je ocjenjivana intraoperacijski te poslije operacije na kirurškom odjelu upotrebljavajući vizualnu analognu skalu (VAS) za bol između 0 i 10 (0 = bez boli, 10 = najjača bol) u pet mjernih točki; jedan sat prije operacije, jedan sat poslije operacije, te treći, peti i 10. dan nakon operacije svakih šest sati. Ako je poslijeoperacijski zbroj VAS bio viši od 4, bio je primijenjen tramadol, ketoprofen ili paracetamol. Svi pacijenti su bili klinički promatrani do vremena otpusta iz bolnice.

#### **4.3. Način određivanja vrijednosti kortizola u perifernoj krvi**

Kortizol i glukoza određivani su uzimanjem uzoraka krvi iz postavljene venske kanile, na koju nije aplicirana infuzija niti drugi lijekovi te su analizirani u pet mjernih točki: T1 – prije anestezije i uključivanja infuzije; T2 – jedan sat poslije operacije; T3 – treći dan nakon operacije

ujutro; T4 – peti dan nakon operacije ujutro; T5 – 10. dan nakon operacije ujutro. Za pojedinačno mjerenje kortizola uzeto je 0.5 ml krvi, te je za pet mjerenja uzeto ukupno 2.5 ml krvi. Mjerenja su se izvršila na aparatu Roche Elecsys. Za pojedinačno mjerenje glukoze uzeto je 0.2 ml krvi, te za pet mjerenja ukupno 1 ml krvi. Mjerenja su se izvršila na aparatu Beckman Coulter AU 400 i AU 680 ili Olympus Glucose Analyzer 2.

#### 4.4. Procjena poslijeoperacijskoga kognitivnog poremećaja

Procjena stanja svijesti određivala se po dijagnostičkim obilježjima CAM-ICU bodovne ljestvice u terminima mjerenja boli. Metodu procjene konfuzije (*prema engl. The Confussion Assesment Method*) je razvio dr. Sharon Inouye 1990. godine s namjerom da postane klinički instrument procjene delirija od strane nepsihijatrijskog zdravstvenog osoblja (135). Delirij je definiran u terminima četiri dijagnostička obilježja i smatra se prisutnim kada je pozitivno obilježje 1 i 2 i bilo 3 ili 4. Pacijente s negativnim CAM-ICU bodovnim kriterijima, a koji su prilikom razgovora isticali slabljenje ili promjene razine ponašanja i orijentacije u jednoj ili više neurofizioloških domena u odnosu na njihovo temeljno ranije ponašanje smatrali smo POKD. Procjena se vršila u četiri mjerenja T1 – jedan sat poslije operacije; T2 – treći dan nakon operacije ujutro; T3 – peti dan nakon operacije ujutro; T4 – 10. dan nakon operacije ujutro. Tablica 2. prikazuje pojednostavljenu CAM-ICU bodovnu ljestvicu. Ljestvica je validirana i pokazuje visoku pouzdanost ( $\kappa = 0,79-0,96$ ). U usporedbi sa standardnom psihijatrijskom dijagnozom ima osjetljivost 93-100 % i specifičnost 89-100 % (135).

Tablica 2. Bodovne ljestvice za procjenu delirija. Pojednostavljena CAM-ICU bodovna ljestvica

Obilježje (opis)	DA/ NE	DA/ NE	DA/ NE	DA/ NE
<b><u>1. Akutni početak ili fluktuirajući tijek</u></b>				
A. Postoje li dokazi o akutnoj promjeni u mentalnom statusu u odnosu na bazalno stanje?				
B. Ili, je li se (abnormalno) ponašanje mijenjalo tijekom proteklih 24 sata, tj. dolazi li ili odlazi, povećava li se ili smanjuje, a stupanj težine pokazuje fluktuacije na Richmondoj ljestvici agitacije, sedacijske (RASS) ili Glasgow ljestvici kome.				
<b><u>2. Nepažnja</u></b>				

<p>Ima li pacijent poteškoće u fokusiranju pažnje, što se potvrđuje ocjenom od manje od osam točnih odgovora na bilo vizualne ili slušne dijelove ispita pozornosti (engl. <i>Attention screening examination, ASE</i>)?</p>				
<p><b>3. Neorganizirano mišljenje</b>                  Postoje li dokazi za neorganizirano ili nekoherentno razmišljanje o čemu svjedoče nesuvisli ili netočni odgovori na tri ili više od sljedećih četiriju postavljenih pitanja i nemogućnost provođenja naredbe?  <b>Pitanja</b>                  1. Hoće li kamen plutati na vodi?                  2. Ima li ribe u moru?                  3. Teži li jedna kuna više od dvije kune?                  4. Mogu li koristiti čekić za ispitivanje težine noktiju?  <b>Naredbe</b>                  1. Imate li nejasne misli?                  2. Držite se za toliko prstiju. (Ispitivač drži dva prsta ispred pacijenta).                  3. Sada napravite istu stvar s drugom rukom (bez držanja dva prsta ispred pacijenta).                  (Potrebno je utvrditi je li pacijentovo razmišljanje dezorganizirano ili nekoherentno, na što ukazuje nebitni ili nepovezani sadržaj razgovora, nejasan ili nelogičan protok ideja, ili nepredvidljivo prebacivanje s teme na temu).</p>				
<p><b>4. Izmijenjeno stanje svijesti</b>                  Je li pacijentova razina svijesti: budan, alertan, letargičan, stuporozan ili komatozan?  <b>alertan:</b> spontano potpuno svjestan okoline i uz prikladne reakcije;  <b>letargičan:</b> pospan, ali se lako budi. Nesvjestan nekih elemenata u okolišu ili ne reagira spontano s ispitivačem, kada se minimalno podraži postaje potpuno svjestan i uz prikladne reakcije;  <b>stupor:</b> teško se budi, nesvjestan nekih ili svih elemenata u okoliš ili ne reagira spontano s ispitivačem, postane nepotpuno svjestan kada se snažno podraži, može biti uzbuđen samo uz snažan i ponovljeni podražaj. Čim podražaj prestaje, vraća se u nereaktivno stanje;  <b>koma:</b> ne može se probuditi, nesvjesni svih elemenata u okruženju bez spontane interakcije ili svijesti o ispitivaču, pa je intervju nemoguć čak i uz maksimalne podražaje.</p>				

Pratili smo neželjene događaje, duljinu hospitalizacije i mortalitet. Podatci mjerenja upisali su se na pripremljenom obrascu za svakog ispitanika i sve ostale komplikacije koje se mogu pojaviti od prijma do otpusta.

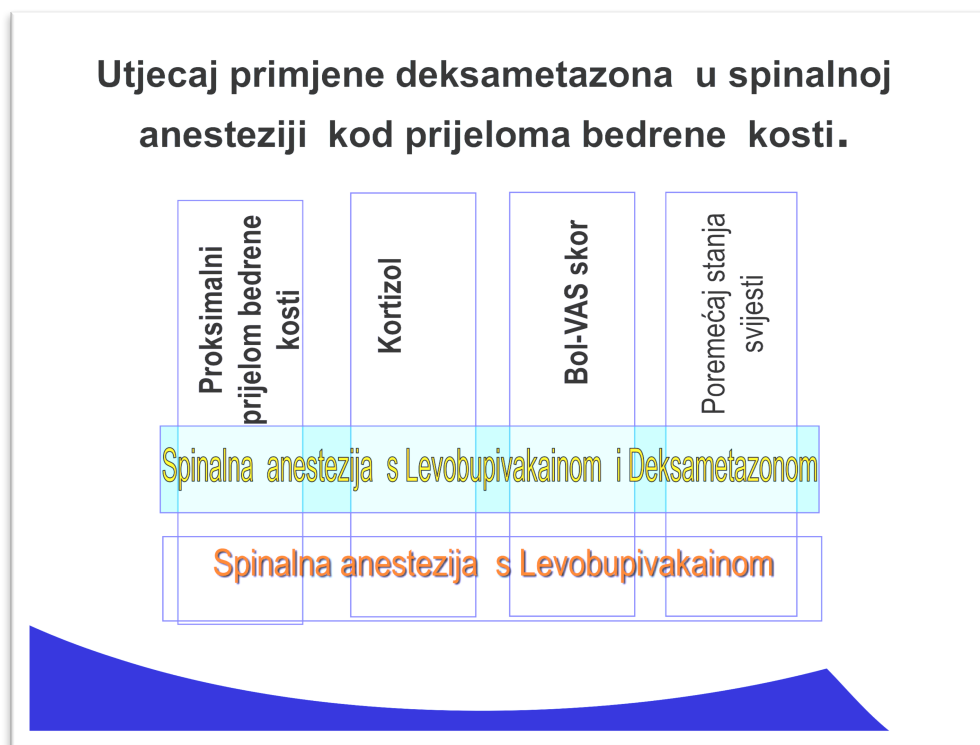
#### 4.5. Statistička analiza podataka

Podatci su prikazani tablično i grafički, te je načinjena analiza normalnosti raspodjele s Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Shodno dobivenim podacima u daljnjoj analizi su se primijenili odgovarajući neparametrijski statistički testovi. Kategorijske varijable su prikazane kroz apsolutne frekvencije i odgovarajuće udjele, dok su se kvantitativne varijable prikazale kroz medijane i pripadajuće interkvartilne raspone. Razlike u kategorijskim varijablama su analizirane  $\chi^2$  testom, dok su razlike u kvantitativnim varijablama analizirane Mann-Whitney U testom. Izračunati su Spearmanovi korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih parametara. Binarnim logističkim modelom procijenjen je multivarijatan utjecaj pojedinih kliničkih varijabli na pripadnost skupini s poremećajem svijesti. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS *Statistics for Windows*, ver. 23 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski podatci i perioperacijske vrijednosti u pacijenata s proksimalnim prijelomom bedrene kosti

U istraživanje je uključeno 60 pacijenata starije dobi, od 52. do 95. godina, s proksimalnim prijelomom bedrene kosti kod kojih je učinjen rekonstrukcijski kirurški zahvat u spinalnoj anesteziji. Oko 90 % ispitanika bilo je dobi starijoj od 70 godina, ASA 2 statusa u 70 %, ASA 3 statusa u 30 % ispitanika. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U 30 ispitanika učinjena je spinalna anestezija s 0.5 %-tnim levobupivakainom i deksametazonom (DLSA), a u drugih 30 samo s 0.5 %-tnim levobupivakainom (LSA) slika 1. Tijekom 48 sati od prijma u bolnicu bilo je operirano DLSA 36 %: LSA 16 % pacijenata, a zbog prijeoperacijske optimizacije, više od 48 sati na operaciju čekalo je 63: 83 % pacijenata.



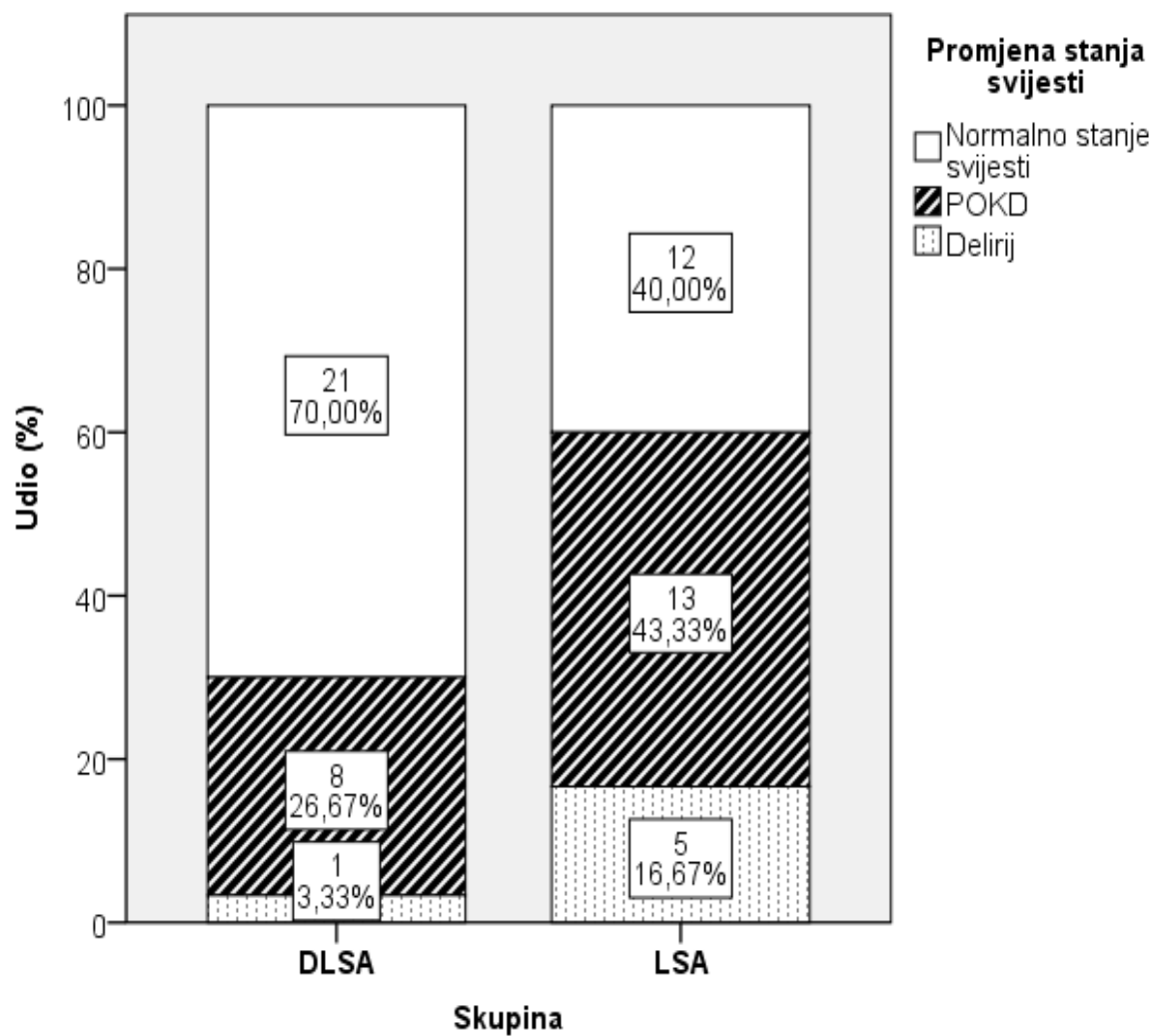
Slika 9. Osnovna podjela ispitanika prema metodi spinalne anestezije i promatranim parametrima.

Svi ispitanici uključeni u istraživanje imali su potpisani pristanak za operaciju i istraživanje.

Tablica 3. Opisna statistika i međusobne razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina:  $\chi^2$  test

		Skupina				P
		DLSA		LSA		
		N	%	N	%	
Spol	Ženski	19	63,30%	26	86,70%	<b>0,037</b>
	Muški	11	36,70%	4	13,30%	
ASA status	2	22	73,30%	19	63,30%	0,405
	3	8	26,70%	11	36,70%	
Vrsta prijeloma	Ekstrakapsularna	23	76,70%	16	53,30%	0,058
	Intrakapsularna	7	23,30%	14	46,70%	
Transfuzija intraop.	Ne	26	86,70%	27	90,00%	0,688
	Da	4	13,30%	3	10,00%	
Transfuzija postop.	Ne	7	23,30%	2	6,70%	0,071
	Da	23	76,70%	28	93,30%	
Pad RR>20%	Ne	27	90,00%	23	76,70%	0,166
	Da	3	10,00%	7	23,30%	
Efedrin itraop.	Ne	29	96,70%	24	80,00%	<b>0,044</b>
	Da	1	3,30%	6	20,00%	
Komplikacije	Ne	29	96,70%	26	86,70%	0,161
	Da	1	3,30%	4	13,30%	
Promjena stanja svijesti	Normalno stanje svijesti	21	70,00%	12	40,00%	<b>0,043</b>
	POCD	8	26,67%	13	43,33%	
	Delirij	1	3,33%	5	16,67%	
Mortalitet	Ne	29	96,70%	29	96,70%	1
	Da	1	3,30%	1	3,30%	
Broj sati od prijema do operacije	<=48 sati	11	36,70%	5	16,70%	0,08
	>48 sati	19	63,30%	25	83,30%	

U skupini LSA bilo je značajno više žena (86,7 % naprema 63,3 %; P=0,037), više se koristio efedrin intraoperacijski zbog sniženja arterijskog tlaka (20,0 % naprema 3,3 %; P=0,044), te je zabilježen statistički značajno veći udio promjena svijesti (POKD i delirija), P=0,043 što je dodatno prikazano na slici 10.



Slika 10. Razvidno je da u skupini LSA postoji skoro dvostruko češći poremećaj svijesti (kombinacija POKD i delirija) u odnosu na skupinu DLSA.



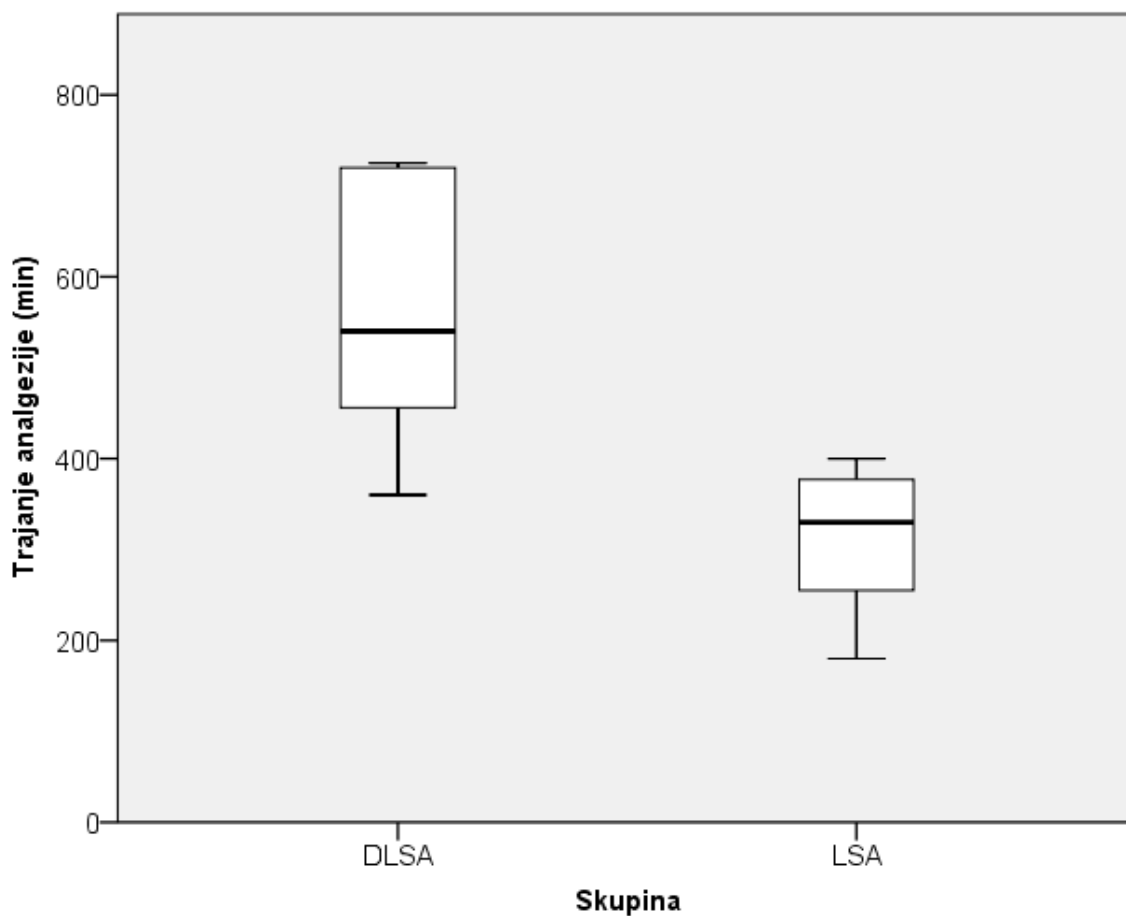
## 5.2. Razlike u trajanju nastupa neurološkog bloka, trajanje analgezije, promjeni svijesti, trajanja hospitalizacije i vremena od operacija do otpusta iz bolnice između ispitivanih skupina (DLSA i LSA) i spinalnoj anesteziji

Tablica 4. Opisna statistika i međusobne razlike u kvantitativnim varijablama između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
Dob (godine)	DLSA	30	81,63	6,94	78,50	84,00	86,00	0,370
	LSA	30	79,67	10,17	76,25	81,50	87,25	
Broj dana od prijma do operacije	DLSA	30	5,33	5,19	2,00	3,00	6,50	0,166
	LSA	30	5,30	2,60	3,00	5,00	7,00	
Trajanje operacije (min)	DLSA	30	59,00	17,19	50,00	52,50	70,00	0,241
	LSA	30	65,67	25,04	50,00	60,00	71,25	
Trajanje analgezije (min)	DLSA	30	556,90	118,45	455,75	<b>540,00</b>	720,00	<b>&lt;0,001</b>
	LSA	30	312,30	70,79	254,75	<b>330,00</b>	377,00	
Nastup bloka (min)	DLSA	30	4,57	1,76	3,00	<b>4,50</b>	5,25	<b>0,005</b>
	LSA	30	6,33	2,71	4,00	<b>6,00</b>	7,25	
Trajanje motornoga bloka (min)	DLSA	30	226,20	38,48	199,50	232,50	242,25	0,382
	LSA	30	241,13	61,10	180,00	254,50	294,25	
Trajanje hospitalizacije (dani)	DLSA	30	15,90	6,00	11,00	<b>14,50</b>	18,50	<b>0,045</b>
	LSA	30	17,40	4,00	15,00	<b>18,00</b>	20,00	
Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	DLSA	30	10,57	2,19	9,00	<b>11,00</b>	12,00	<b>0,044</b>
	LSA	30	12,10	3,11	10,75	<b>11,50</b>	13,00	

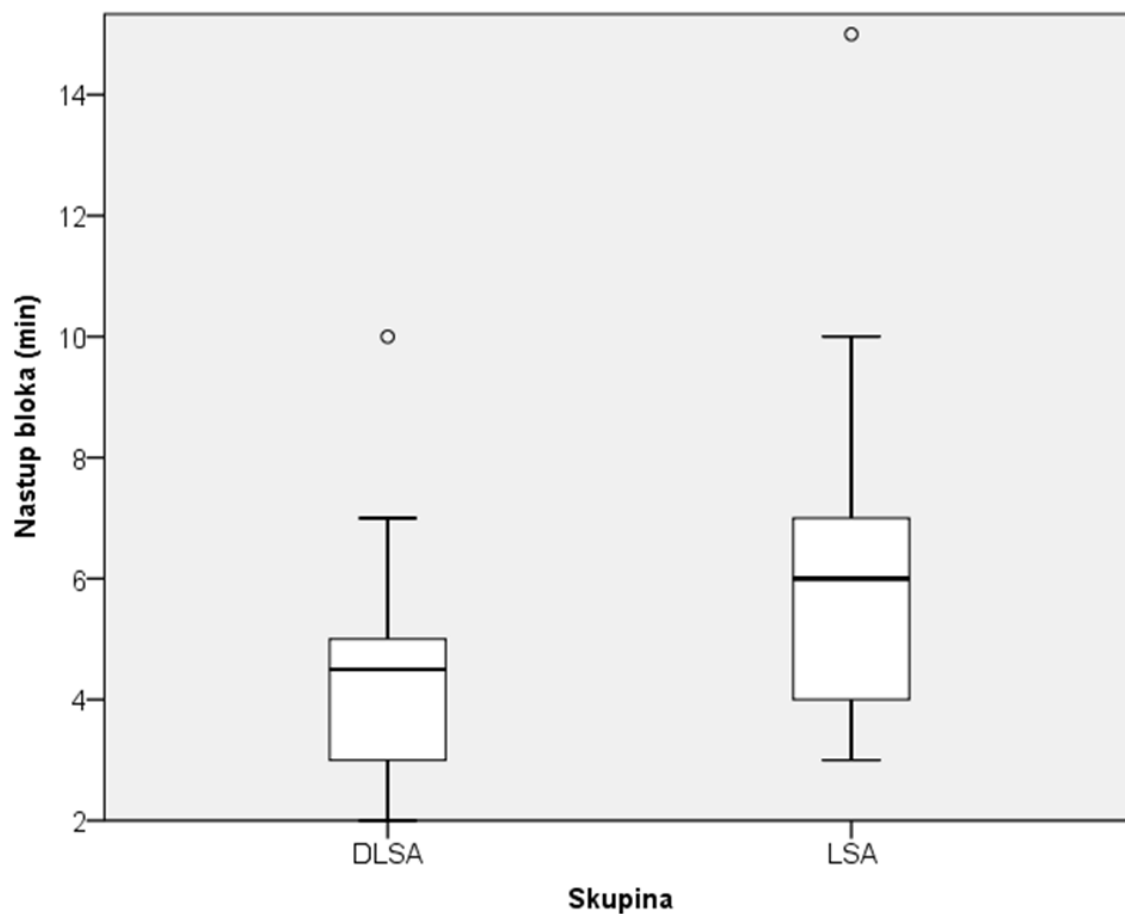
Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina prikazane su u tablici 4. Skupina DLSA imala je značajno dulje trajanje analgezije ( $P < 0,001$ ), značajno kraći nastup bloka ( $P = 0,005$ ), kraće trajanje hospitalizacije ( $P = 0,045$ ) te kraće vrijeme od operacije do otpusta ( $P = 0,044$ ) (slike 11 do 14).

Slika 11. Razlike u trajanju analgezije između ispitivanih skupina:  $P < 0,001$



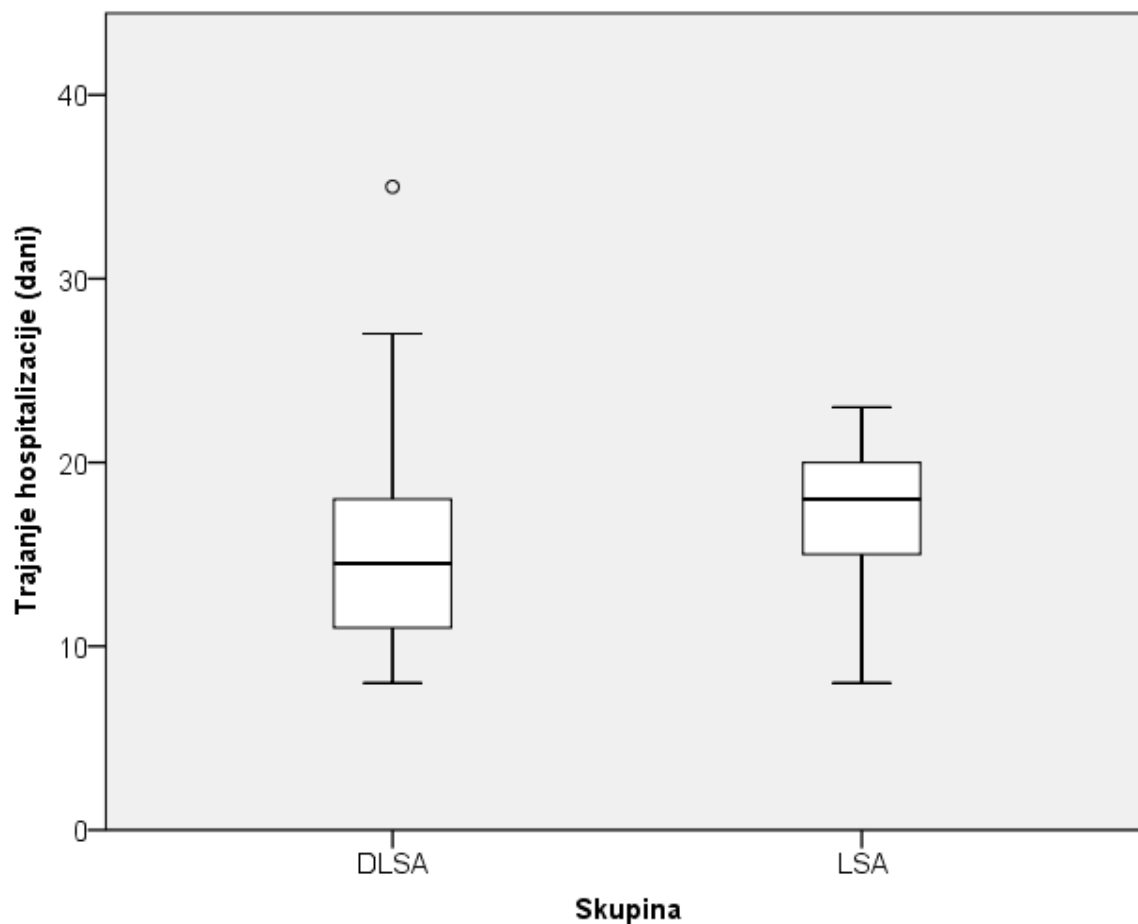
Skupina LSA imala je značajno kraće trajanje analgezije ( $P < 0,001$ ), značajno duži nastup bloka ( $P = 0,005$ ).

Slika 12. Razlike u nastupu bloka između ispitivanih skupina:  $P=0,005$



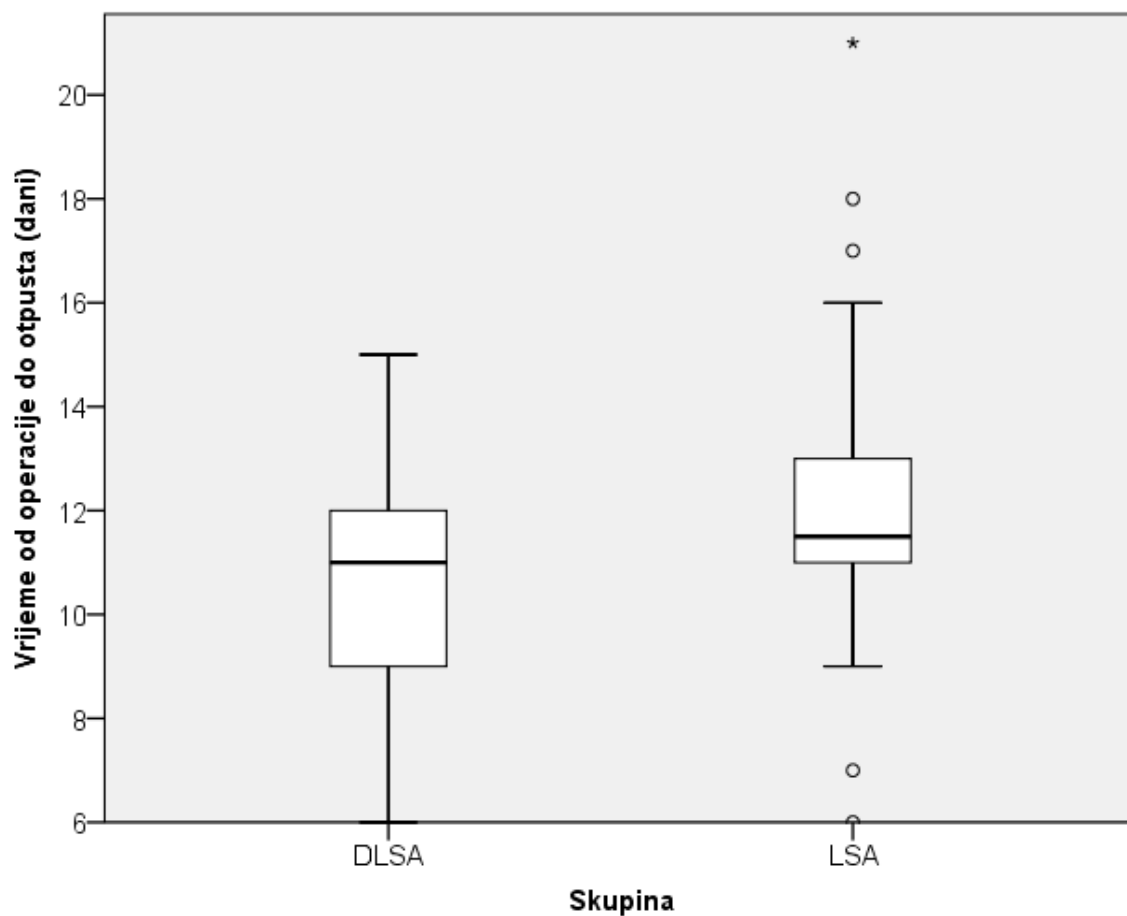
Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina prikazane u slici 12. Skupina LSA imala je značajno duži nastup bloka ( $P=0,005$ ).

Slika 13. Razlike u trajanju hospitalizacije između ispitivanih skupina:  $P=0,045$



Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina prikazane su u slici 13. Skupina LSA imala je značajno dulje trajanje hospitalizacije ( $P=0,045$ ).

Slika 14. Razlike u vremenu od operacije do otpusta između ispitivanih skupina:  $P=0,044$



Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina prikazane su slici 14. Skupina LSA imala je značajno dulje vrijeme od operacije do otpusta ( $P=0,044$ ).

### 5.3. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske vrijednosti laboratorijskih parametara u pacijenata u spinalnoj anesteziji

Tablica 5. Razlike u promatranim laboratorijskim vrijednostima između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
Hct preop.	DLSA	30	0,36	0,03	0,33	0,36	0,38	0,988
	LSA	30	0,36	0,04	0,34	0,36	0,38	
Hct postop.	DLSA	30	0,31	0,03	0,29	0,31	0,33	0,614
	LSA	30	0,31	0,04	0,28	0,31	0,34	
Trc preop.	DLSA	30	225,13	93,38	164,50	213,00	276,50	0,734
	LSA	30	225,40	65,55	170,75	218,00	285,00	
Trc postop.	DLSA	30	221,43	95,37	145,75	222,00	268,50	0,554
	LSA	30	233,30	91,89	153,50	212,50	300,25	
CRP preop.	DLSA	30	34,36	43,91	3,40	10,05	58,08	0,099
	LSA	30	15,79	26,60	2,68	6,50	10,20	
CRP postop.	DLSA	30	22,04	30,85	3,33	10,00	23,60	0,888
	LSA	30	37,82	103,45	4,83	6,25	22,33	
Ureja preop.	DLSA	30	7,90	1,91	6,53	8,30	9,23	0,191
	LSA	30	7,30	2,60	5,68	6,85	9,13	
Ureja postop.	DLSA	30	7,18	2,40	5,38	7,15	8,90	0,947
	LSA	30	7,82	4,79	4,95	7,20	9,00	
Kreatinin preop.	DLSA	30	92,53	17,80	84,00	89,00	101,25	0,097
	LSA	30	84,67	15,31	72,00	84,50	95,25	
Kreatinin postop.	DLSA	30	87,83	22,56	69,50	86,50	99,50	0,228
	LSA	30	93,30	72,38	66,75	76,50	93,50	

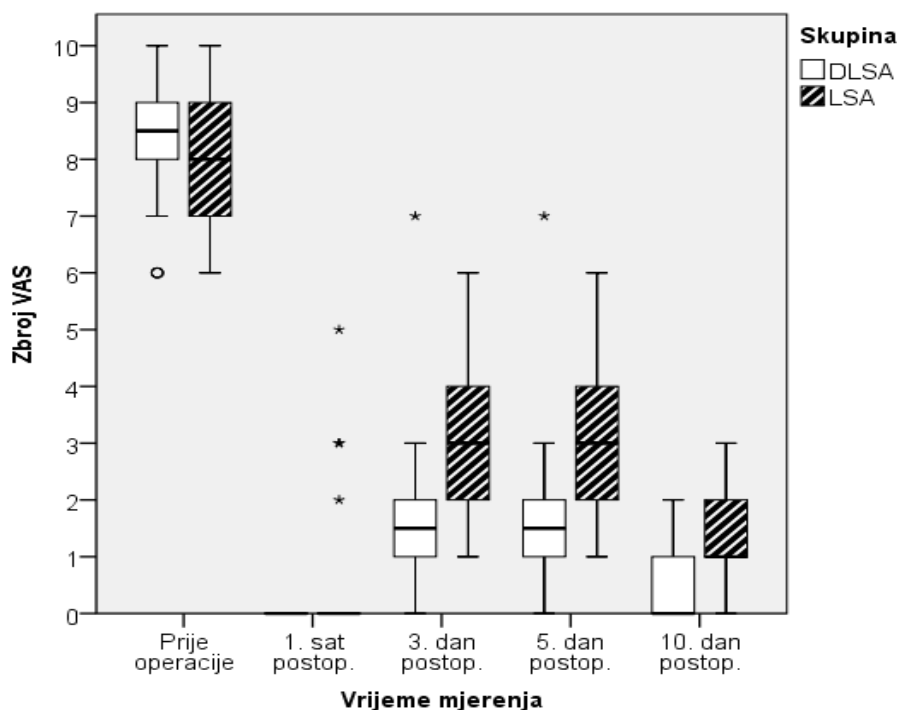
Tablica 5. prikazuje razlike u izmjenjenim vrijednostima u promatranim laboratorijskim vrijednostima između ispitivanih skupina. Nije bilo značajnih razlika između skupina.

#### 5.4. Razlike u promatranim vrijednostima VAS, vrijednosti kortizola i serumske glukoze između ispitivanih skupina

Tablica 6. Razlike u promatranim vrijednostima VAS između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
VAS preop.	DLSA	30	8,4	1,2	8,0	8,5	9,0	0,374
	LSA	30	8,1	1,3	7,0	8,0	9,0	
VAS 1 sat postop.	DLSA	30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,061
	LSA	30	0,5	1,3	0,0	0,0	0,0	
VAS 3. dan postop.	DLSA	30	1,7	1,4	1,0	<b>1,5</b>	2,0	<b>&lt;0,001</b>
	LSA	30	3,0	1,3	2,0	<b>3,0</b>	4,0	
VAS 5. dan postop.	DLSA	30	0,9	0,8	0,0	<b>1,0</b>	2,0	<b>&lt;0,001</b>
	LSA	30	2,6	1,1	2,0	<b>3,0</b>	3,0	
VAS 10. dan postop.	DLSA	30	0,5	0,6	0,0	<b>0,0</b>	1,0	<b>0,002</b>
	LSA	30	1,2	0,9	1,0	<b>1,0</b>	2,0	

Slika 15. Razlike u promatranim vrijednostima VAS između ispitivanih skupina

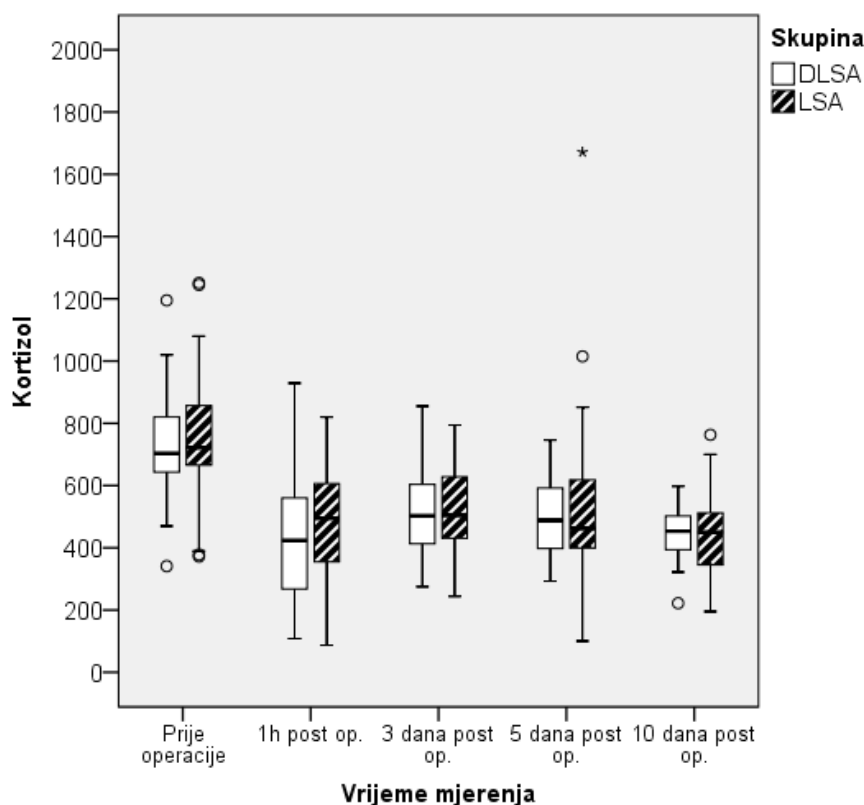


Intenzitet boli bio je značajno nižih vrijednosti, prikazano zbrojem VAS u skupini DLSA, zabilježene tri, pet i deset dana nakon operacije (slika 15).

Tablica 7. Razlike u promatranim vrijednostima kortizola između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
Kortizol preop.	DLSA	30	731,23	170,33	638,75	703,50	821,25	0,511
	LSA	30	757,00	216,06	662,00	722,00	860,25	
Kortizol 1 sat postop.	DLSA	30	410,13	190,25	265,00	423,50	560,00	0,088
	LSA	30	479,37	166,30	348,25	495,00	607,00	
Kortizol 3. dan postop.	DLSA	30	522,63	140,29	409,75	503,00	604,75	0,865
	LSA	30	524,80	138,28	424,25	505,00	629,50	
Kortizol 5. dan postop.	DLSA	30	493,87	122,42	398,00	488,50	594,00	0,796
	LSA	30	526,10	281,01	394,50	462,50	619,75	
Kortizol 10. dan postop.	DLSA	30	433,03	115,13	381,75	453,00	504,75	0,745
	LSA	30	433,10	159,11	328,75	435,50	520,75	

Slika 16. Razlike u promatranim vrijednostima kortizola između ispitivanih skupina



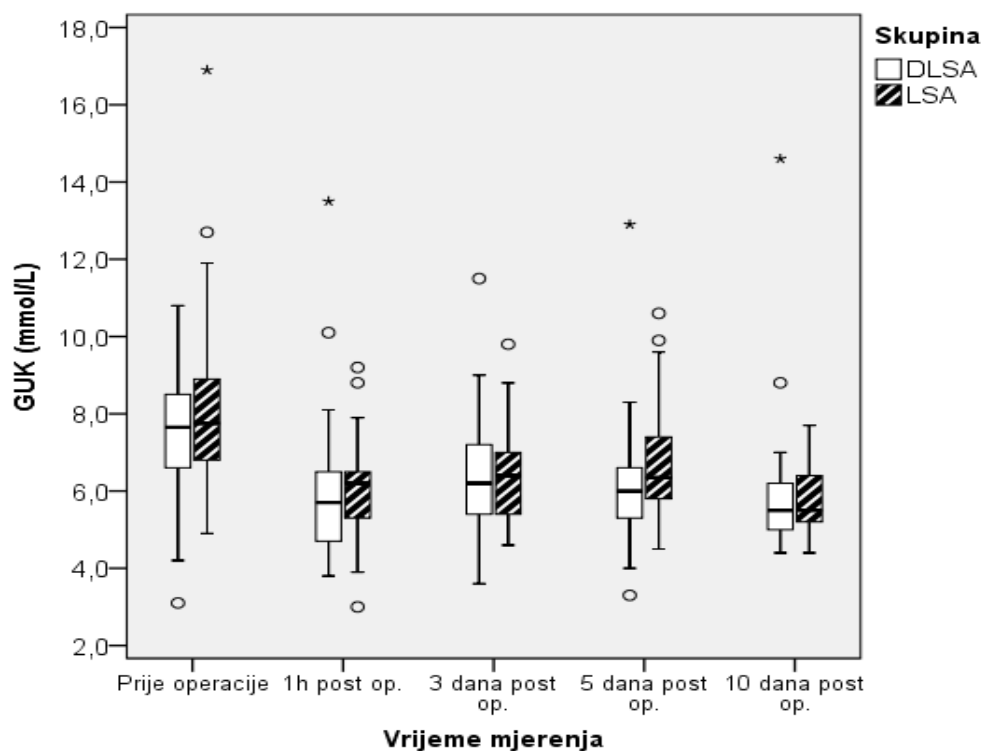
Razlike u promatranim vrijednostima kortizola između ispitivanih skupina prikazane su u tablici 7. te slici 16. Nije bilo značajnih razlika iako je vrijednost kortizola jedan sat nakon operacije bila na graničnoj razini ( $P=0,088$ ), nižih vrijednosti u DLSA skupini.



Tablica 8. Razlike u promatranim vrijednostima serumske glukoze između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
GUK preop.	DLSA	30	7,53	1,65	6,60	7,65	8,50	0,478
	LSA	30	8,12	2,43	6,80	7,75	8,90	
GUK 1 sat postop.	DLSA	30	5,93	1,96	4,68	5,70	6,50	0,193
	LSA	30	6,07	1,32	5,28	6,20	6,55	
GUK 3. dan postop.	DLSA	30	6,41	1,61	5,38	6,20	7,28	0,684
	LSA	30	6,52	1,32	5,38	6,40	7,03	
GUK 5. dan postop.	DLSA	30	6,17	1,76	5,30	6,00	6,65	0,200
	LSA	30	6,74	1,58	5,75	6,35	7,48	
GUK 10. dan postop.	DLSA	30	5,90	1,88	4,98	5,50	6,23	0,689
	LSA	30	5,53	1,30	5,08	5,50	6,43	

Slika 17. Razlike u promatranim vrijednostima serumske glukoze između ispitivanih skupina



Tablica 8. i slika 17. prikazuju razlike u promatranim vrijednostima serumske glukoze između ispitivanih skupina. Nije bilo značajnih razlika.

## 5.5. Korelacije promatranih kliničkih i laboratorijskih parametara

Tablica 9. Korelacije promatranih kliničkih parametara s laboratorijskim vrijednostima prije i nakon operacije u skupini DLSA: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	Broj dana od prijma do operacije	Trajanje operacije (min)	Trajanje analgezije (min)	Nastup bloka (min)	Trajanje motornog bloka (min)	Trajanje hospitalizacije (dani)
Hct preop.	rh	-0,184	-0,280	0,161	-0,313	0,267	-0,169	-0,194
	P	0,330	0,134	0,397	0,092	0,154	0,371	0,304
Hct postop.	rh	0,017	0,052	0,036	0,027	0,107	-0,070	0,008
	P	0,928	0,787	0,852	0,889	0,573	0,715	0,965
Trc preop.	rh	0,006	0,327	-0,053	0,228	-0,174	0,332	0,303
	P	0,974	0,078	0,779	0,225	0,358	0,073	0,103
Trc postop.	rh	-0,068	0,597	0,015	0,176	-0,298	0,387	0,440
	P	0,719	<b>&lt;0,001</b>	0,939	0,352	0,110	<b>0,034</b>	<b>0,015</b>
CRP preop.	rh	-0,020	0,213	0,000	-0,014	-0,213	0,257	0,131
	P	0,915	0,259	0,999	0,940	0,258	0,170	0,490
CRP postop.	rh	0,135	0,073	-0,300	-0,016	-0,093	0,020	0,138
	P	0,478	0,703	0,108	0,933	0,624	0,915	0,468
Ureja preop.	rh	0,010	-0,080	-0,080	0,041	-0,001	0,083	-0,006
	P	0,956	0,675	0,676	0,830	0,997	0,664	0,976
Ureja postop.	rh	-0,184	-0,069	0,065	-0,070	0,067	-0,141	-0,062
	P	0,331	0,716	0,735	0,712	0,726	0,457	0,744
Kreatinin preop.	rh	-0,160	-0,079	-0,077	0,133	-0,024	0,037	-0,073
	P	0,397	0,677	0,685	0,484	0,901	0,846	0,702
Kreatinin postop.	rh	-0,255	0,018	0,036	-0,019	0,107	-0,174	-0,094
	P	0,173	0,924	0,850	0,920	0,573	0,357	0,623

Korelacije promatranih kliničkih parametara s laboratorijskim vrijednostima prije i nakon operacije u skupini DLSA prikazane su u tablici 9.

Tablica 10. Korelacije promatranih kliničkih parametara s laboratorijskim vrijednostima prije i nakon operacije u skupini LSA: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	Broj dana od prijma do operacije	Trajanje operacije (min)	Trajanje analgezije (min)	Nastup bloka (min)	Trajanje motornog bloka (min)	Trajanje hospitalizacije (dani)
Hct preop.	rho	0,016	-0,242	0,111	-0,187	0,178	-0,249	-0,086
	P	0,933	0,198	0,560	0,321	0,347	0,184	0,652
Hct postop.	rho	0,141	0,154	-0,107	0,310	0,107	0,061	0,245
	P	0,457	0,417	0,573	0,096	0,575	0,750	0,192
Trc preop.	rho	-0,231	0,501	0,090	-0,258	0,128	-0,437	0,146
	P	0,220	<b>0,005</b>	0,635	0,168	0,500	<b>0,016</b>	0,441
Trc postop.	rho	-0,157	0,584	0,025	-0,058	0,171	-0,332	0,221
	P	0,408	<b>0,001</b>	0,897	0,761	0,366	0,073	0,240
CRP preop.	rho	0,112	0,045	0,142	-0,295	-0,058	-0,164	0,080
	P	0,555	0,814	0,454	0,114	0,761	0,385	0,673
CRP postop.	rho	0,303	-0,205	-0,433	0,290	-0,147	0,560	0,149
	P	0,104	0,278	<b>0,017</b>	0,120	0,439	<b>0,001</b>	0,431
Ureja preop.	rho	0,409	0,118	-0,550	0,062	-0,462	0,181	0,436
	P	<b>0,025</b>	0,534	<b>0,002</b>	0,744	<b>0,010</b>	0,338	<b>0,016</b>
Ureja postop.	rho	0,425	-0,078	-0,377	0,091	-0,450	0,372	0,391
	P	<b>0,019</b>	0,681	<b>0,040</b>	0,631	<b>0,013</b>	<b>0,043</b>	<b>0,032</b>
Kreatinin preop.	rho	0,225	-0,020	-0,261	-0,149	-0,392	0,018	0,254
	P	0,233	0,916	0,164	0,433	<b>0,032</b>	0,924	0,176
Kreatinin postop.	rho	0,255	-0,282	-0,345	0,036	-0,368	0,271	0,183
	P	0,174	0,131	0,062	0,851	<b>0,046</b>	0,148	0,334

Korelacije promatranih kliničkih parametara s laboratorijskim vrijednostima prije i nakon operacije za skupinu LSA prikazani su u tablici 10. Postoji korelacija poslijeoperacijskog CRP-a i trajanja operacije i motornog bloka prijeoperacijska i poslijeoperacijska ureja je u korelaciji s vremenom od operacije do otpusta (dani), trajanjem operacije (min), trajanje hospitalizacije (dani), a poslijeoperacijska ureja je u korelaciji s trajanjem motornog bloka (min). Nije nađena korelacija trajanja analgezije i laboratorijskih vrijednosti. Trombociti su bili u korelaciji čekanjem na operaciju.

### 5.6. Korelacije promatranih kliničkih parametara sa zbrojevima VAS, razinom kortizola i glukoze prije i nakon operacija u DLSA/ LSA skupini

Tablica 11. Korelacije promatranih kliničkih parametara s zbrojem VAS, razinom kortizola i glukoze prije i nakon operacije u skupini DLSA: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	Broj dana od prijema do operacije	Trajanje operacije (min)	Trajanje analgezije (min)	Nastup bloka (min)	Trajanje motornog bloka (min)	Trajanje hospitalizacije (dani)
VAS preop.	rho	-0,175	-0,248	0,216	0,080	-0,018	0,097	-0,314
	P	0,355	0,186	0,252	0,675	0,926	0,610	0,091
VAS 1 sat postop.	rho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	P							
VAS 3. dan postop.	rho	-0,331	0,112	0,148	-0,005	-0,223	0,112	0,020
	P	0,074	0,557	0,436	0,980	0,236	0,556	0,917
VAS 5. dan postop.	rho	-0,182	-0,188	0,154	-0,289	0,112	0,008	-0,150
	P	0,336	0,321	0,415	0,121	0,556	0,967	0,428
VAS 10. dan postop.	rho	-0,357	-0,061	0,126	-0,347	0,082	-0,186	-0,181
	P	0,053	0,751	0,508	0,061	0,665	0,326	0,338
Kortizol preop.	rho	-0,083	-0,439	0,048	0,187	0,239	-0,085	-0,348
	P	0,664	<b>0,015</b>	0,801	0,322	0,203	0,655	0,059
Kortizol 1 sat postop.	rho	-0,191	-0,467	-0,021	-0,031	0,313	-0,279	-0,417
	P	0,312	<b>0,009</b>	0,913	0,871	0,092	0,136	<b>0,022</b>
Kortizol 3. dan postop.	rho	-0,111	-0,170	0,327	-0,236	0,157	-0,144	-0,284
	P	0,559	0,368	0,077	0,209	0,406	0,447	0,128
Kortizol 5. dan postop.	rho	0,320	0,016	-0,093	-0,006	0,135	0,255	0,141
	P	0,084	0,933	0,624	0,976	0,478	0,174	0,459
Kortizol 10. dan postop.	rho	0,224	-0,021	-0,129	0,031	0,026	0,249	0,126
	P	0,235	0,914	0,496	0,870	0,890	0,184	0,506
GUK preop.	rho	0,108	0,135	-0,018	0,009	-0,036	0,117	0,203
	P	0,569	0,477	0,926	0,962	0,850	0,538	0,283
GUK 1 sat postop.	rho	-0,135	-0,359	0,145	-0,243	0,373	-0,308	-0,340
	P	0,478	0,051	0,445	0,195	<b>0,042</b>	0,098	0,066
GUK 3. dan postop.	rho	-0,226	-0,480	0,230	-0,038	0,164	-0,340	-0,519
	P	0,229	<b>0,007</b>	0,221	0,841	0,387	0,066	<b>0,003</b>
GUK 5. dan postop.	rho	-0,040	-0,160	0,033	0,013	0,091	0,028	-0,227
	P	0,833	0,400	0,863	0,944	0,634	0,882	0,228
GUK 10. dan postop.	rho	-0,152	-0,411	0,016	0,099	-0,088	0,001	-0,409
	P	0,424	<b>0,024</b>	0,932	0,602	0,645	0,995	<b>0,025</b>

Tablica 11. prikazuje korelacije promatranih kliničkih parametara sa zbrojem VAS, razinom kortizola i glukoze prije i nakon operacije u skupini DLSA. Zbroj VAS nije značajno korelirao ni s jednom od kliničkih varijabli, dok su značajne negativne korelacije kortizola poslijeoperacijski i jedan sat nakon operacije s brojem dana od prijma do operacije.

Tablica 12. Korelacije promatranih kliničkih parametara sa zbrojem VAS, razinom kortizola i glukoze prije i nakon operacije u skupini LSA: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	Broj dana od prijema do operacije	Trajanje operacije (min)	Trajanje analgezije (min)	Nastup bloka (min)	Trajanje motornog bloka (min)	Trajanje hospitalizacije (dani)
VAS preop.	rho	-0,127	-0,114	-0,035	-0,334	0,131	-0,271	0,043
	P	0,503	0,550	0,856	0,071	0,492	0,147	0,823
VAS 1 sat postop.	rho	-0,039	0,261	0,308	-0,487	0,141	-0,535	0,154
	P	0,838	0,164	0,098	<b>0,006</b>	0,456	<b>0,002</b>	0,416
VAS 3. dan postop.	rho	-0,270	-0,231	0,174	-0,349	-0,171	-0,127	-0,300
	P	0,149	0,220	0,359	0,059	0,368	0,504	0,107
VAS 5. dan postop.	rho	-0,174	-0,051	-0,045	-0,451	-0,047	-0,103	-0,221
	P	0,357	0,789	0,812	<b>0,012</b>	0,807	0,588	0,241
VAS 10. dan postop.	rho	-0,099	0,225	0,070	-0,486	0,108	-0,173	-0,032
	P	0,603	0,231	0,712	<b>0,006</b>	0,571	0,362	0,867
Kortizol preop.	rho	0,269	0,108	-0,037	-0,267	-0,308	-0,197	0,367
	P	0,151	0,569	0,847	0,154	0,097	0,296	<b>0,046</b>
Kortizol 1 sat postop.	rho	-0,123	0,091	0,193	-0,325	0,014	-0,237	0,078
	P	0,519	0,631	0,307	0,080	0,941	0,207	0,681
Kortizol 3. dan postop.	rho	-0,201	-0,147	0,004	-0,308	-0,255	-0,150	-0,154
	P	0,286	0,437	0,984	0,097	0,174	0,430	0,417
Kortizol 5. dan postop.	rho	-0,156	-0,011	-0,238	-0,332	-0,131	-0,177	-0,067
	P	0,411	0,956	0,205	0,073	0,491	0,349	0,724
Kortizol 10. dan postop.	rho	0,031	-0,097	0,154	-0,534	0,060	-0,151	-0,006
	P	0,872	0,611	0,415	<b>0,002</b>	0,754	0,426	0,973
GUK preop.	rho	-0,065	0,263	-0,020	-0,194	-0,058	-0,169	0,085
	P	0,731	0,160	0,917	0,304	0,762	0,373	0,656
GUK 1 sat postop.	rho	0,071	-0,118	0,389	-0,324	0,159	-0,474	-0,025
	P	0,710	0,536	<b>0,034</b>	0,081	0,403	<b>0,008</b>	0,895
GUK 3. dan postop.	rho	-0,224	-0,143	-0,072	-0,130	0,013	-0,149	-0,267
	P	0,235	0,450	0,707	0,494	0,944	0,432	0,154
GUK 5. dan postop.	rho	0,118	-0,119	-0,067	-0,043	-0,117	-0,149	0,126
	P	0,534	0,531	0,726	0,822	0,540	0,430	0,505
GUK 10. dan postop.	rho	0,013	-0,181	0,543	-0,082	0,226	-0,119	-0,072
	P	0,946	0,339	<b>0,002</b>	0,665	0,230	0,532	0,705

U skupini LSA zbroj VAS značajno su negativno korelirali s trajanjem analgezije i trajanjem motornog bloka, dok je kortizol pozitivno korelirao s trajanjem hospitalizacije (kortizol prijeoperacijski), a negativno s trajanjem analgezije (kortizol nakon 10 dana).

### 5.7. Razlike u trajanju analgezije i zbroju VAS, promatranim kliničkim parametrima između ispitivanih skupina obzirom na vrste fraktura: razlike u zbroju VAS, razlike u razinama kortizola, razlika u stanju svijesti

Tablica 13. Razlike u promatranim kliničkim parametrima između ispitivanih skupina obzirom na vrste prijeloma: Mann-Whitney U test

			Skupina						P
			N	Min	Max	25. centila	Medijan	75. centila	
Ekstrakapsularni prijelomi	Broj dana od prijma do operacije	DLSA	23	1,0	22,0	2,0	3,0	6,0	0,207
		LSA	16	2,0	10,0	2,5	4,5	7,5	
	Trajanje operacije (min)	DLSA	23	30,0	105,0	50,0	50,0	70,0	0,601
		LSA	16	40,0	100,0	50,0	55,0	65,0	
	Trajanje analgezije (min)	DLSA	23	400,0	725,0	456,0	540,0	720,0	<b>&lt;0,001</b>
		LSA	16	180,0	395,0	247,0	280,0	350,0	
	Nastup bloka (min)	DLSA	23	2,0	7,0	3,0	5,0	5,0	0,069
		LSA	16	3,0	15,0	3,5	5,5	8,0	
	Trajanje motornog bloka (min)	DLSA	23	153,0	310,0	210,0	230,0	250,0	0,899
		LSA	16	140,0	315,0	182,5	220,0	290,5	
	Trajanje hospitalizacije (dani)	DLSA	23	8,0	35,0	11,0	14,0	17,0	0,074
		LSA	16	9,0	23,0	14,0	19,5	22,0	
	Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	DLSA	23	6,0	15,0	9,0	10,0	12,0	0,069
		LSA	16	6,0	21,0	10,5	11,5	14,0	
Intrakapsularni prijelomi	Broj dana od prijma do operacije	DLSA	7	2,0	15,0	2,0	4,0	13,0	0,913
		LSA	14	1,0	10,0	3,0	5,5	7,0	
	Trajanje operacije (min)	DLSA	7	50,0	85,0	50,0	70,0	80,0	0,856
		LSA	14	50,0	180,0	60,0	67,5	75,0	
	Trajanje analgezije (min)	DLSA	7	360,0	720,0	455,0	530,0	610,0	<b>0,001</b>
		LSA	14	180,0	400,0	320,0	367,5	380,0	
	Nastup bloka (min)	DLSA	7	3,0	10,0	3,0	4,0	7,0	0,172
		LSA	14	3,0	10,0	6,0	6,0	7,0	
	Trajanje motornog bloka (min)	DLSA	7	144,0	240,0	185,0	235,0	240,0	0,172
		LSA	14	149,0	320,0	180,0	283,5	299,0	
	Trajanje hospitalizacije (dani)	DLSA	7	13,0	27,0	13,0	15,0	27,0	0,535
		LSA	14	8,0	21,0	16,0	18,0	19,0	
	Vrijeme od operacije do otpusta (dani)	DLSA	7	10,0	14,0	11,0	11,0	12,0	0,636
		LSA	14	7,0	16,0	11,0	11,5	13,0	

Razlike u promatranim kliničkim parametrima između ispitivanih skupina obzirom na vrste prijeloma prikazane su u tablici 13. Kod ekstrakapsularnih, ali i intrakapsularnih prijeloma značajno je kraće trajanje analgezije u skupini LSA ( $P < 0,001$ ).

Tablica 14. Razlike u zbroju VAS između ispitivanih skupina obzirom na vrste prijeloma: Mann-Whitney U test

			Skupina						P
			N	Min	Max	25. centila	Medijan	75. centila	
Ekstrakapsularni prijelomi	VAS preop.	DLSA	23	6,00	10,00	8,00	9,00	9,00	0,471
		LSA	16	7,00	10,00	8,00	9,00	10,00	
	VAS 1. sat postop.	DLSA	23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,329
		LSA	16	0,00	5,00	0,00	0,00	0,00	
	VAS 3. dan postop.	DLSA	23	0,00	7,00	1,00	<b>1,00</b>	2,00	<b>&lt;0,001</b>
		LSA	16	1,00	6,00	3,00	<b>3,50</b>	4,50	
	VAS 5. dan postop.	DLSA	23	0,00	2,00	0,00	<b>1,00</b>	2,00	<b>&lt;0,001</b>
		LSA	16	1,00	5,00	2,00	<b>3,00</b>	4,00	
	VAS 10. dan postop.	DLSA	23	0,00	2,00	0,00	<b>0,00</b>	1,00	<b>0,006</b>
		LSA	16	0,00	3,00	1,00	<b>1,00</b>	2,00	
Intrakapsularni prijelomi	VAS preop.	DLSA	7	6,00	10,00	6,00	8,00	8,00	0,636
		LSA	14	6,00	9,00	7,00	7,00	8,00	
	VAS 1. sat postop.	DLSA	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,636
		LSA	14	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	
	VAS 3. dan postop.	DLSA	7	1,00	3,00	1,00	2,00	3,00	0,443
		LSA	14	1,00	4,00	2,00	2,00	3,00	
	VAS 5. dan. postop.	DLSA	7	0,00	2,00	0,00	<b>1,00</b>	2,00	<b>0,010</b>
		LSA	14	1,00	3,00	2,00	<b>2,00</b>	3,00	
	VAS 10. dan postop.	DLSA	7	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,172
		LSA	14	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00	

U ekstrakapsularnih prijeloma značajno su veći zbrojevi VAS u skupini LSA kada se mjere treći, peti i 10. dan, dok su kod intrakapsularnih prijeloma značajno veći zbrojevi VAS u skupini LSA pet dana nakon operacije (P=0,010).

Tablica 15. Razlike u razinama kortizola između ispitivanih skupina obzirom na vrste prijeloma: Mann-Whitney U test

			N	Min	Skupina			P	
					Max	25. centila	Median		75. centila
Ekstrakapsularna fraktura	Kortizol preop	DLSA	23	341,0	1195,0	652,0	709,0	831,0	0,458
		LSA	16	372,0	1245,0	675,0	792,5	941,0	
	Kortizol 1h postop.	DLSA	23	184,0	929,0	312,0	495,0	578,0	0,484
		LSA	16	87,0	820,0	350,5	506,0	605,0	
	Kortizol 3 dana postop.	DLSA	23	275,0	855,0	413,0	508,0	607,0	0,710
		LSA	16	244,0	794,0	418,0	573,0	678,5	
	Kortizol 5 dana postop.	DLSA	23	312,0	746,0	398,0	502,0	600,0	0,607
		LSA	16	100,0	1671,0	418,0	514,5	683,5	
	Kortizol 10 dana postop.	DLSA	23	0,0	598,0	400,0	458,0	513,0	0,578
		LSA	16	0,0	763,0	372,5	475,5	610,5	
Intrakapsularna fraktura	Kortizol preop	DLSA	7	532,0	825,0	557,0	643,0	805,0	0,360
		LSA	14	378,0	1251,0	666,0	701,5	771,0	
	Kortizol 1h postop.	DLSA	7	108,0	560,0	115,0	<b>146,0</b>	334,0	<b>0,006</b>
		LSA	14	185,0	623,0	355,0	<b>490,5</b>	606,0	
	Kortizol 3 dana postop.	DLSA	7	381,0	608,0	400,0	470,0	560,0	0,689
		LSA	14	355,0	721,0	431,0	473,5	593,0	
	Kortizol 5 dana postop.	DLSA	7	293,0	515,0	297,0	439,0	496,0	0,971
		LSA	14	226,0	700,0	399,0	422,5	470,0	
	Kortizol 10 dana postop.	DLSA	7	322,0	521,0	361,0	384,0	462,0	0,856
		LSA	14	226,0	547,0	328,0	393,0	478,0	

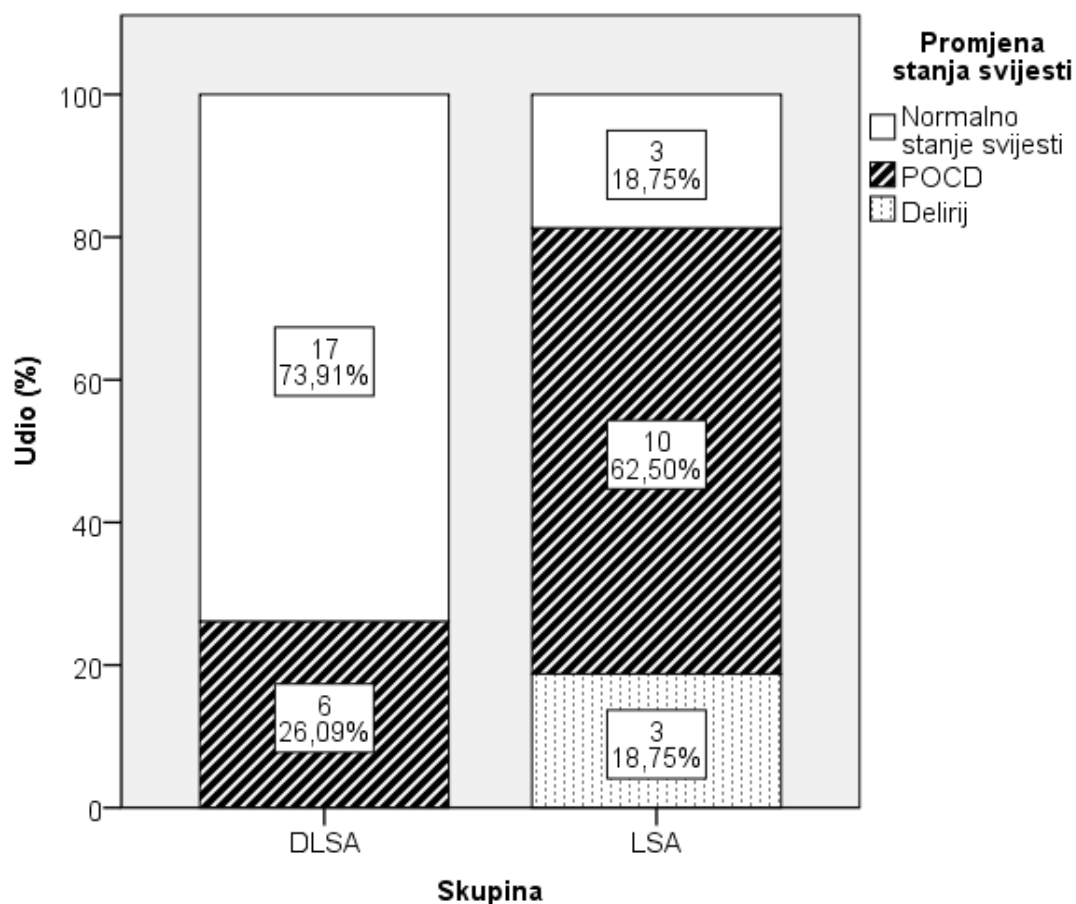
Razlike u razinama kortizola između ispitivanih skupina obzirom na vrste prijeloma prikazane su u tablici 15. Značajno veće vrijednosti kortizola jedan sat nakon operacije u skupini LSA zabilježene su kod intrakapsularnih prijeloma (P=0,006).



Tablica 16. Razlika u stanju svijesti između ispitivanih skupina kod ekstrakapsularnih i intrakapsularnih prijeloma:  $\chi^2$ test

		Skupina				P
		DLSA		LSA		
		N	%	N	%	
Ekstrakapsularni prijelomi	Normalno stanje svijesti	17	73,9%	3	18,8%	<b>0,002</b>
	POKD	6	26,1%	10	62,5%	
	Delirij	0	0,0%	3	18,8%	
Intrakapsularni prijelomi	Normalno stanje svijesti	4	57,1%	9	64,3%	0,933
	POKD	2	28,6%	3	21,4%	
	Delirij	1	14,3%	2	14,3%	

Slika 18. Razlika u stanju svijesti između ispitivanih skupina kod ekstrakapsularnih operacija:  $\chi^2$ test, P=0,002



U tablici 16. prikazane su razlike u stanju svijesti između ispitivanih skupina kod ekstrakapsularnih i intrakapsularnih prijeloma. U skupini LSA značajno su češći poremećaji svijesti kod ekstrakapsularnih prijeloma (P=0,002) što je dodatno prikazano na slici 18.

Tablica 17. Razlike u vrijednostima VAS i kortizola između pojedinih dobnih skupina u skupini DLSA: Kruskal-Wallisov test

		Medijan	25. centila	75. centila	P
VAS preop.	<75 godina	8,0	8,0	9,0	0,738
	75-85 godina	9,0	8,0	9,0	
	>85 godina	8,0	7,5	9,0	
VAS 1 sat postop.	<75 godina	0,0	0,0	0,0	1,000
	75-85 godina	0,0	0,0	0,0	
	>85 godina	0,0	0,0	0,0	
VAS 3. dan postop.	<75 godina	1,0	0,0	2,0	0,721
	75-85 godina	2,0	1,0	2,0	
	>85 godina	1,5	1,0	2,5	
VAS 5. dan postop.	<75 godina	0,0	0,0	1,0	0,566
	75-85 godina	1,0	1,0	1,0	
	>85 godina	1,0	0,0	2,0	
VAS 10. dan postop.	<75 godina	0,0	0,0	1,0	0,415
	75-85 godina	1,0	0,0	1,0	
	>85 godina	0,0	0,0	1,0	
Kortizol preop	<75 godina	704,0	699,0	720,0	0,796
	75-85 godina	794,0	643,0	831,0	
	>85 godina	697,5	639,0	749,5	
Kortizol 1sat postop.	<75 godina	268,0	256,0	445,0	0,154
	75-85 godina	506,0	361,0	580,0	
	>85 godina	323,0	183,5	532,0	
Kortizol 3. dan postop.	<75 godina	392,0	359,0	477,0	0,051
	75-85 godina	567,0	413,0	608,0	
	>85 godina	512,0	459,5	582,0	
Kortizol 5. dan postop.	<75 godina	483,0	461,0	492,0	0,928
	75-85 godina	496,0	398,0	622,0	
	>85 godina	493,5	418,5	575,0	
Kortizol 10. dan postop.	<75 godina	453,0	427,0	526,0	0,791
	75-85 godina	446,0	375,0	500,0	
	>85 godina	460,0	389,0	498,5	

Tablica 17. prikazuje razlike u vrijednostima VAS i kortizola između pojedinih dobnih skupina s manje od 75 godina, od 75 do 85 i iznad 85 godina. Unutar skupine DLSA nije bilo značajnih razlika.

Tablica 18. Razlike u vrijednostima VAS i kortizola između pojedinih dobnih skupina u skupini LSA: Kruskal-Wallisov test

		Medijan	25. centila	75. centila	P
VAS preop.	<75 godina	8,0	7,0	10,0	0,614
	75-85 godina	8,0	7,0	9,0	
	>85 godina	8,0	7,0	8,5	
VAS 1 sat postop.	<75 godina	0,0	0,0	0,0	0,888
	75-85 godina	0,0	0,0	0,0	
	>85 godina	0,0	0,0	0,0	
VAS 3. dan postop.	<75 godina	4,0	2,0	4,0	0,216
	75-85 godina	3,0	2,0	4,0	
	>85 godina	2,0	1,5	3,0	
VAS 5. dan postop.	<75 godina	3,0	1,0	3,0	0,423
	75-85 godina	3,0	2,0	4,0	
	>85 godina	2,0	1,5	3,0	
VAS 10. dan postop.	<75 godina	1,0	0,0	1,0	0,372
	75-85 godina	1,0	1,0	2,0	
	>85 godina	1,0	0,5	1,0	
Kortizol preop.	<75 godina	650,0	389,0	803,0	0,175
	75-85 godina	722,0	666,0	854,0	
	>85 godina	835,0	711,0	997,5	
Kortizol 1 sat postop.	<75 godina	599,0	446,0	621,0	0,381
	75-85 godina	438,0	304,0	555,0	
	>85 godina	586,0	448,0	605,0	
Kortizol 3. dan postop.	<75 godina	482,0	400,0	593,0	0,563
	75-85 godina	467,0	404,0	628,0	
	>85 godina	606,0	484,0	650,5	
Kortizol 5. dan postop.	<75 godina	420,0	252,0	451,0	0,126
	75-85 godina	486,0	400,0	667,0	
	>85 godina	462,5	427,0	685,0	
Kortizol 10. dan postop.	<75 godina	409,0	252,0	609,0	0,874
	75-85 godina	420,0	328,0	547,0	
	>85 godina	467,5	410,5	506,0	

Tablica 18. prikazuje razlike u vrijednostima VAS i kortizola između pojedinih dobnih skupina s manje od 75 godina, od 75 do 85 i iznad 85 godina. Unutar skupine LSA nije bilo značajnih razlika.

### 5.8. Korelacija zbroja VAS i kortizola s promjenom stanja svijesti i nastankom komplikacija u ispitivanim skupinama

Tablica 19. Korelacija zbroja VAS i kortizola s promjenom stanja svijesti i nastankom komplikacija u ispitivanim skupinama: Spearmanov koeficijent korelacije.

		DLSA		LSA	
		Promjena stanja svijesti (0-2)	Komplikacije	Promjena stanja svijesti (0-2)	Komplikacije
VAS preop.	Rho	-0,010	0,100	<b>0,466</b>	0,197
	P	0,959	0,600	<b>0,009</b>	0,296
VAS 1 sat postop.	Rho			0,296	-0,175
	P			0,113	0,356
VAS 3. dan postop.	Rho	0,049	-0,111	<b>0,422</b>	0,059
	P	0,795	0,558	<b>0,020</b>	0,758
VAS 5. dan postop.	Rho	0,243	-0,229	<b>0,481</b>	-0,029
	P	0,195	0,224	<b>0,007</b>	0,877
VAS 10. dan postop.	Rho	0,243	0,184	<b>0,462</b>	-0,149
	P	0,197	0,331	<b>0,010</b>	0,433
Kortizol preop	Rho	<b>-0,471</b>	0,204	0,261	-0,108
	P	<b>0,009</b>	0,280	0,164	0,571
Kortizol 1 sat postop.	Rho	-0,043	0,118	0,304	-0,283
	P	0,823	0,535	0,102	0,129
Kortizol 3. dan postop.	Rho	0,104	0,182	<b>0,445</b>	0,057
	P	0,585	0,335	<b>0,014</b>	0,766
Kortizol 5. dan postop.	Rho	0,133	0,129	<b>0,496</b>	0,204
	P	0,484	0,498	<b>0,005</b>	0,280
Kortizol 10. dan postop.	Rho	-0,057	-0,311	<b>0,433</b>	-0,045
	P	0,765	0,094	<b>0,017</b>	0,812

Korelacijski koeficijenti zbroja VAS i kortizola s promjenom stanja svijesti i nastankom komplikacija u ispitivanim skupinama prikazani su u tablici 19. U skupini DLSA jedino je značajna srednje jaka negativna korelacija prijeoperacijskih vrijednosti kortizola s većim stupnjem promijenjenoga stanja svijesti ( $\rho = -0,471$ ,  $P = 0,009$ ). To znači da su u skupini DLSA veće prijeoperativne vrijednosti kortizola povezane s boljim stanjem svijesti. U kontrastu s ovim pokazateljima, u skupini LSA su gotovo sve vrijednosti VAS (izuzev vrijednosti VAS jedan sat nakon operacije) značajno pozitivno povezane s većim stupnjem promjene svijesti. Također, s većim stupnjem promjene stanja svijesti su značajno pozitivno povezane i veće vrijednosti kortizola treći, peti i deseti dana nakon operacije. Ovi nalazi upućuju da je jači osjećaj boli, odnosno veća razina kortizola koja se javlja nakon tri dana direktno povezana s težim oblicima promjene svijesti samo u skupini LSA, dok u skupini DLSA nema značajnih korelacija.

**5.9. Predikcija pripadnosti skupini s poremećajem svijesti: binarna logistička regresija**

Tablica 20. Predikcija pripadnosti skupini s poremećajem svijesti: binarna logistička regresija

Predikcija poremećaja svijesti	OR	95% CI		p
		Donji	Gornji	
Ekstrakapsularni (gamma čavao) prijelomi naprema intrakapsularni prijelomi (PEP)	2,84	0,42	19,13	0,283
LSA naprema DLSA	<b>7,67</b>	<b>1,39</b>	<b>42,36</b>	<b>0,019</b>
VAS preop.	2,04	0,86	4,83	0,104
Kortizol preop.	1,00	0,99	1,00	0,365
Dob (godine)	1,12	1,00	1,25	0,051
Ženski spol naprema muški	1,20	0,16	8,77	0,860

$r^2=27\%$ ;  $P=0,048$ ; 79 % ispravno selektiranih

Kako bi se ustanovila multivarijatna predikcija (tablica 20) nastanka poremećaja svijesti, načinjen je binarni logistički regresijski model u kojem je kao zavisna varijabla korištena promjena svijesti kao istaknute poslijeoperacijske komplikacije koja je za potrebu ove analize binarizirana: podatak 0 (nema promjene svijesti) i 1 (postoji bilo kakav oblik promjene svijesti). Kao prediktori uzete su klinički značajne varijable poput tipa prijeloma, prijeoperacijskih vrijednosti VAS i kortizola (kako bi se procijenila relevantnost mjerenja prije same operacije), vrste anestezije, te dobi i spola pacijenta. Regresijski model bio je statistički značajan ( $P=0,048$ ), objašnjava 27 % varijance zavisne varijable te ispravno klasificira 79 % ispitanika. Od svih prediktorskih varijabli u predikciji poremećaja svijesti značajno se izdvaja skupina LSA koja u odnosu na DLSA skupinu povećava vjerojatnost nastanka poremećaja svijesti za 7,67 puta (95 % interval pouzdanosti (CI): 1,39-42,36;  $P=0,019$ ), a kontrolirano za sve ostale varijable korištene u modelu.

**5.10. Korelacijski koeficijenti trajanja operacije, gubitka krvi, transfuzijske nadoknade i hematoloških parametara tijekom i nakon operacije s obzirom na vrstu operacije i anestezije (tablice 21.-25.)**

Tablica 21. Korelacijski koeficijenti između duljine trajanja operacije te gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na podvrste operacija i ispitivane skupine: Spearmanovi koeficijenti korelacije rho

		Gamma čavao	PEP	DLSA	LSA
		Trajanje operacije (min)	Trajanje operacije (min)	Trajanje operacije (min)	Trajanje operacije (min)
INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	Rho	0,161	-0,267	0,082	0,181
	P	0,251	0,563	0,665	0,339
TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	Rho	0,189		-1,000	0,311
	P	0,484			0,280
POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	Rho	0,035	-0,727	-0,118	-0,182
	P	0,804	0,064	0,535	0,336
TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)	Rho	-0,211	-0,500	-0,164	-0,224
	P	0,224	0,667	0,559	0,304

Nije bilo značajnih korelacija između gubitka krvi te količine primljene transfuzije obzirom na vrstu operacija i ispitivane skupine. Pacijenti kojima je ugrađen PEP nisu dobivali transfuziju homologne krvi tijekom operacije.

Korelacijski koeficijenti između duljine trajanja operacije te gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na podvrste operacija (gamma čavao i PEP) i ispitivane skupine prema vrsti spinalne anestezije s deksametazonom (DLSA) i spinalne anestezije sa samo levobupivakainom (LSA) (DLSA i LSA): Spearmanovi koeficijenti korelacije nisu pokazali značajnih korelacija između gubitka krvi te količine primljene transfuzije obzirom na vrstu operacija i ispitivane skupine.

Tablica 22. Usporedba perioperacijskog gubitka krvi i količine transfuzije obzirom na tip operacije: Mann-Whitney U test

Tip operacije	Min	Max	Centile			P	
			25.	Medijan	75.		
INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	Gamma čavao PEP	100,0 100,0	600,0 300,0	150,0 100,0	200,0 200,0	250,0 200,0	0,484
TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	Gamma čavao PEP	230,0 NA	270,0 NA	237,5 NA	270,0 NA	270,0 NA	NA
POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	Gamma čavao PEP	100,0 100,0	400,0 300,0	100,0 100,0	200,0 200,0	300,0 200,0	0,296
TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)	Gamma čavao PEP	230,0 250,0	770,0 960,0	270,0 250,0	460,0 260,0	500,0 960,0	0,681

Usporedbom perioperacijskog gubitka krvi i količine transfuzije krvi s obzirom na tip operacije kod ekstrakapsularnih prijeloma kirurških liječenih osteosintezom s gamma čavlom i intrakapsularnih prijeloma kirurški liječenih ugradnjom parcijalne endoproteze kuka statističkom metodom Mann-Whitney U testom nije bilo značajnijih poveznica.

Tablica 23. Usporedba perioperacijskog gubitka krvi i količine transfuzije obzirom na ispitivane skupine: Mann-Whitney U test

Skupina		Min	Max	Centile			P
				25.	Medijan	75.	
INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	DLSA	100,0	500,0	150,0	200,0	250,0	0,349
	LSA	100,0	600,0	150,0	200,0	200,0	
TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	DLSA	230,0	270,0	172,5	250,0	227,5	0,658
	LSA	230,0	270,0	252,5	270,0	270,0	
POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	DLSA	100,0	300,0	100,0	175,0	200,0	<0,001
	LSA	100,0	400,0	200,0	200,0	300,0	
TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)	DLSA	230,0	960,0	260,0	460,0	500,0	0,952
	LSA	230,0	770,0	270,0	460,0	480,0	

Usporedbom perioperacijskog gubitka krvi i količine transfuzije s obzirom na vrstu spinalne anestezije s deksametazonom (DLSA) i spinalne anestezije samo sa levobupivakainom (LSA) nije bilo značajnijih poveznica.



Tablica 24. Korelacijski koeficijenti hematoloških parametara, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na ispitivane skupine: Spearmanovi koeficijenti korelacije rho

		DLSA			
		INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)
HCT preop.	Rho	0,209		-0,362	-0,27
	P	0,268		0,049	0,33
HCT postop.	Rho	0,07		-0,291	-0,435
	P	0,713		0,119	0,105
Hgb preop	Rho	0,054		-0,282	-0,232
	P	0,778		0,131	0,406
Hgb postop	Rho	0,069		-0,228	-0,338
	P	0,715		0,225	0,217
TRC preop.	Rho	0,228		0,021	0,186
	P	0,226		0,913	0,508
TRC postop.	Rho	0,08		-0,001	0,196
	P	0,675		0,995	0,483

Razvidno je da pacijentima u skupini DLSA tijekom operacije nije bila potrebna transfuzija homologne krvi.

		LSA			
		INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)
HCT preop.	Rho	-0,268	0,222	-0,115	0,074
	P	0,152	0,446	0,544	0,736
HCT postop.	Rho	-0,099	0,006	0,249	0,303
	P	0,604	0,983	0,185	0,159
Hgb preop	Rho	-0,185	0,176	-0,092	0,031
	P	0,329	0,547	0,627	0,889
Hgb postop	Rho	-0,075	-0,002	0,151	0,238
	P	0,695	0,993	0,426	0,275
TRC preop.	Rho	0,096	-0,128	-0,149	-0,147
	P	0,615	0,663	0,431	0,502
TRC postop.	Rho	0,014	-0,18	0,057	0,036
	P	0,943	0,539	0,763	0,872

Tablica 25. Korelacijski koeficijenti hematoloških parametara, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na tipove operacija: Spearmanovi koeficijenti korelacije rho

		Gamma čavao			
		INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)
HCT preop.	Rho	0,022	0,215	-0,190	0,005
	P	0,873	0,424	0,172	0,978
HCT postop.	Rho	0,022	0,11	0,084	0,119
	P	0,873	0,686	0,551	0,497
Hgb preop	Rho	0,005	0,187	-0,189	-0,029
	P	0,973	0,487	0,176	0,868
Hgb postop	Rho	0,059	0,032	0,039	0,087
	P	0,675	0,906	0,779	0,618
TRC preop.	Rho	0,121	0,121	-0,002	0,064
	P	0,388	0,654	0,99	0,716
TRC postop.	Rho	0,042	0,034	0,138	0,211
	P	0,765	0,899	0,323	0,224

		PEP			
		INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)
HCT preop.	Rho	-0,299		-0,694	-1,000
	P	0,514		0,083	
HCT postop.	Rho	-0,189		-0,701	-1,000
	P	0,685		0,080	
Hgb preop	Rho	-0,505		-0,617	-0,500
	P	0,247		0,140	0,667
Hgb postop	Rho	-0,150		-0,694	-1,000
	P	0,749		0,083	
TRC preop.	Rho	0,430		0,077	-0,500
	P	0,335		0,869	0,667
TRC postop.	Rho	0,225		-0,193	-0,500
	P	0,628		0,679	0,667

Korelacijski koeficijenti hematoloških parametara, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na vrstu operacije (gamma čavao i PEP) i ispitivane skupine (DLSA i LSA): Spearmanovi koeficijenti korelacije nisu pokazali značajnih poveznica.

### 5.11. Korelacijski koeficijenti poremećaja svijesti, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na tipove operacija i ispitivane skupine

Tablica 26. Korelacijski koeficijenti poremećaja svijesti, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na tipove operacija i ispitivane skupine: Spearmanovi koeficijenti korelacije rho

		Gamma čavao	PEP	DLSA	LSA
		Promjena stanja svijesti	Promjena stanja svijesti	Promjena stanja svijesti	Promjena stanja svijesti
INTRAOP GUBITAK KRVI (ml)	Rho	-0,071	0,313	-0,004	0,039
	P	0,612	0,494	0,983	0,838
TRANSFUZIJA INTRAOP (ml)	Rho	-0,304			-0,386
	P	0,252			0,173
POSTOP. GUBITAK KRVI (ml)	Rho	0,144	0,065	0,046	-0,099
	P	0,304	0,891	0,811	0,602
TRANSFUZIJA POSTOP. (ml)	Rho	-0,033	0	0,018	-0,115
	P	0,853	1	0,95	0,603

Korelacijski koeficijenti poremećaja svijesti, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije obzirom na tipove operacija (gamma čavao i PEP) i ispitivane skupine DLSA i LSA): Spearmanovi koeficijenti korelacije nisu pokazali značajnih poveznica, iako kod intrakapsularnih fraktura u skupini DLSA nije bilo poremećaja svijesti.

## 6. RASPRAVA

Prijelomi proksimalnog dijela bedrene kosti i drugi veliki kirurški zahvati izazivaju snažnu imunosupresiju koja utječe na odloženo cijeljenje rana, komplikacije infekcija i sepsu kao najčešći uzrok kasne smrti (136). Ozljeda i kirurški zahvat potiču promjene u funkciji neuroendokrinog sustava kao odgovor na oštećenje tkiva, anesteziološke postupke, perioperacijsku bol i psihološki stres (137, 17). Ovisno o prirodi i trajanju stresora i pokazatelja koje analiziramo, učinak stresora na neuroendokrini odgovor može biti stimulacijski, supresijski ili bez učinka (138). Ravnoteža između poticajnih i suprimirajućih mehanizama ovisi o prijeoperacijskom stanju organizma, opsegu i trajanju kirurškog zahvata, anestheticima, anksioznosti i boli (139). Obzirom na blisku biološku povezanost između živčanoga, endokrinoga i imunološkog sustava, promjene zbog kirurškoga stresa uzrokovane su složenom interakcijom različitih hormona (naročito kortikoida), citokina i proteina akutne faze (139, 140). Blokada prijenosa podražaja boli lokalnim anestheticima može proizvesti snažnu modifikaciju odgovora na kiruršku ozljedu. Neuralna blokada s LA može umanjiti predominantni dio fiziološkog odgovora na ozljedu i operacijski zahvat. Podatci iz literature navode da oko 50 % pacijenata s prijelomom bedrene kosti su ASA statusa 3, dok je 10 % pacijenata ASA statusa 4. Neurološki poremećaji povezani s demencijom, cerebrovaskularnom i Parkinsonovom bolešću prisutni su u približno 30 % pacijenata. Oko 25 % pacijenata s prijelomom bedrene kosti ima kognitivni poremećaj, 20 % ih je u domovima za starije i nemoćne, a oko 50 % se kreće uz pomoć pomagala ili je nepokretno (11). Rana operacija proksimalnog prijeloma bedrene kosti, rana mobilizacija, primjena antibiotika i tromboprolifaksa smanjuje smrtnost od bronhopneumonije i plućne embolije (141).

Multimodalna ili balansirana analgezija poslije kirurških zahvata pokazala se izvrsnom koristeći kombinacije različitih lijekova: nesteroidnih protuupalnih lijekova, paracetamola, lokalnih anestetika, neopiodidnih analgetika, opioidnih analgetika, različitim načinima primjene radi sniženja pojavljivanja i intenziteta neželjenih nuspojava i radi poboljšanja oslobađanja od boli (118, 142).

Rasvjetljavanje tipova receptora prisutnih na presinaptičkoj i postsinaptičkoj membrani neurona odgovornih za prienos nocicepcijskih signala u dorzalne korijene kralješnične moždine, omogućilo je intratekalnu primjenu niskih doza lijekova kao učinkovitu metodu liječenja perioperacijske boli s niskom učestalošću neželjenih događaja.

Svrha i uspješnost kombinacije dvaju tipova intratekalnih lijekova na ovaj način može se objasniti njihovim diferentnim analgetskim svojstvima i njihovom sposobnošću blokade boli

na dvama različitim mjestima. Analgezija opioidima postiže se specifičnim vezanjem i aktivacijom opioidnih receptora u *substantia gelatinosa* kralješnične moždine, dok lokalni anestetici priskrbuju analgeziju sa blokiranjem transmisije impulsa boli na razini živčanih korjenova i dorzalnih ganglija (43).

U nedostatku jasnih fizioloških objašnjenja za sinergističko djelovanje lijekova, čini se daleko vjerojatnije da lokalni anestetici priskrbuju razinu spinalne, segmentalne analgezije, dok simultano, opioidi sistemski apsorbirani čine dodatno supraspinalnu analgeziju.

Akutna upala ozlijeđenoga tkiva ima važnu ulogu u stvaranju boli i glukokortikoidi mogu biti korisni sa svojim protuupalnim djelovanjem. Istraživanja deksametazona u liječenju poslijeoperacijske boli, daju pozitivne rezultate uglavnom u kirurgiji koja uključuje velike ozljede tkiva (143).

Deksametazon je dugodjelujući kortikosteroid i njegovo djelovanje traje 36 do 54 sata. Riječ je o dobro poznatom protuupalnom lijeku, široko upotrebljavanom za liječenje različitih vrsta upala.

Deksametazon produljuje senzoričku i motornu blokadu te su potrebe za poslijeoperacijskim analgeticima značajno snižene, što znači da može inhibirati fosfolipazu A2 i ekspresiju cikloooksigenaze-2 tijekom upale, snižavajući sintezu prostaglandina koji imaju značajnu ulogu u stvaranju boli (89). Djelovanje intratekalno primijenjenog deksametazona u likvoru na bol je transkripcija. Deksametazon inhibira vezanje kortikosteroida na tip II adrenergičkih receptora u hipofizi putujući vezan za proteine CSL-a. Neovisno o koncentraciji, deksametazon jednako djeluje na tip II receptore. Moguće da se negdje u mozgu resorbira i ne djeluje na druge vrste receptora u HHN osi, neovisno o koncentraciji.

Naše istraživanje uspoređuje djelovanje spinalne anestezije sa 0.5%-tnim levobupivakainom i spinalne anestezije s levobupivakinom i intratekalno primijenjenim deksametazonom na intenzitet i duljinu trajanja perioperacijske boli, kirurškoga stresa, razine kortizola i glukoze u krvi i poslijeoperacijske kognitivne promjene svijesti u 60 pacijenata starije dobi s proksimalnim prijelomom bedrene kosti. Kod ekstrakapsularnih prijeloma učinjena osteosinteza prema AO metodi (gamma čavao), dok je kod intrakapsularnih prijeloma ugrađena parcijalna endoproteza kuka. U ovom istraživanju, naša je hipoteza bila da spinalna anestezija s lokalnim anestetikom levobupivakainom i intratekalno dodanih 8 mg deksametazona prijeoperacijski povećava analgeziju poslije operacije u pacijenata s proksimalnim prijelomom bedrene kosti koji su podvrgnuti kirurškoj rekonstrukciji.

Istraživanja jednokratne intratekalne primjene deksametazona za kiruršku korekciju PPBK-a dosada nisu objavljena u literaturi i nisu evaluirani učinci intratekalno primijenjenoga deksametazona na poslijeoperacijsku bol, svijest i ishod pacijenata te upalni odgovor na kirurški zahvat (144). Međusobne razlike u kategorijskim varijablama između naših ispitivanih skupina pokazuju da je u skupini LSA bilo značajno više žena (86,7 % prema 63,3 %;  $P=0,037$ ), i više se koristio efedrin zbog hipotenzije tijekom operacije (20,0 % prema 3,3 %;  $P=0,044$ ). Zabilježen je značajno veći udio promjena svijesti (POKD i delirija),  $P=0,043$ , osobito u skupini LSA sa dvostruko češćim poremećajem svijesti (kombinacija POKD i delirija) u odnosu na skupinu DLSA.

Prijelom bedrene kosti u bolesnika povišene dobi najčešći je razlog prijma u bolnicu za kirurški rekonstrukcijski zahvat sa 5 do 8%-tnim mortalitetom tijekom tri mjeseca nakon operacije (8). Pacijenti sa PPBK-om pokazali su produljeni adrenokortikalni odgovor na ozljedu. Dva do tri tjedna poslije prijeloma bedrene kosti, kortizol u plazmi je viši u starijih osoba od istih ozljeda kod mladih ili zdravih starijih osoba u kontrolnoj skupini (4, 5).

Razlike u kvantitativnim vrijednostima naših ispitivanih parametara tijekom spinalne anestezije s indukcijskom jednokratnom intratekalnom dozom od 8 mg deksametazona, pokazale su da je skupina DLSA imala značajno kraći nastup bloka ( $P=0,005$ ), dulje trajanje analgezije ( $P<0,001$ ), kraće trajanje hospitalizacije ( $P=0,045$ ) te kraće vrijeme od operacije do otpusta iz bolnice ( $P=0,044$ ). Intenzitet perioperacijske boli u promatranim vrijednostima VAS pokazuje razlike između ispitivanih skupina sa značajno nižim vrijednostima zbroja VAS u skupini s intratekalno primijenjenim deksametazonom koje su zabilježene tri, pet te 10 dana nakon operacije. Rezultati naše studije pokazuju da jedna intratekalna doza deksametazona u spinalnoj anesteziji tijekom kirurške korekcije PPBK-a ima značajni analgetski učinak u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nakon kirurške korekcije prijeloma vrata bedrene kosti.

Nekoliko eksperimentalnih studija pokazuje analgetski učinak steroida kod neuraksijalnih i perifernih živčanih blokova (145-150). Movafegh i sur.(151-153) objavljuju da dodatak 8 mg deksametazona lidokainu za spinalnu anesteziju priskrbljuje značajno produljenje senzornog i motornoga bloka u usporedbi sa samim lidokainom i da se ne nalazi nikakva razlika između kombinacije deksametazona i 5 %-tnog lidokaina i epinefrina (0.2 mg), odnosno 5 %-tnog lidokaina u trajanju senzoričkog i motornoga bloka. Prema tome, nastajanje senzoričkog i

motornog bloka bilo je slično između ispitivanih trijuskupina. Taguchi i sur. (154) navode da kortikosteroidi i bupivakain mogu smanjiti pojavu lumbalne boli poslije laminektomije u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Mirzai i sur. (90) su primijenili metilprednizolon s bupivakainom intratekalno u pacijenata s postherpetičnom neuralgijom. Oni zaključuju da ova kombinacija inducira izvrsnu dugotrajnu analgeziju. Kotani i sur. (155) zaključuju da intratekalna injekcija betametazona uspješno snižava intenzitet boli u tri pacijenta s nepodnošljivom karcinomskom boli.

Druge studije (154) navode da 5 mg epiduralno primijenjenog deksametazona smanjuje poslijeoperacijski intenzitet boli i potrošnju morfija poslije laparoskopske kolecistektomije. U različitim kliničkim protokolima gdje se glukokortikoidi primjenjuju prije operacije poboljšava se analgezija i snižava potrošnja opioida s manje neželjenih događaja (151, 156, 157).

Intravenska profilaksa deksametazonom upotrebljavana je i u dentalnoj kirurgiji (163, 164) te se pokazala kao sigurna i učinkovita metoda za značajno snižavanje poslijeoperacijskih potreba za analgeticima. Slične doze deksametazona primijenjene intravenski neposredno prije kirurškoga zahvata snizile su potrebe za analgeticima u pacijenata nakon totalne laparoskopske histerektomije (165, 166). Primjena jedne doze deksametazona i.v. prije kirurškoga zahvata snižava vjerojatnost za rano i kasno povraćanje u odraslih i djece (158-162). Nekoliko autora (88, 163) također vjeruje da su analgetska svojstva kortikosteroida rezultati njihovoga sustavnoga djelovanja.

Učinak produljenoga bloka može biti posljedica njihovoga lokalnog djelovanja na živčana vlakna (148). Ranija istraživanja pokazuju da dodavanje deksametazona lokalnom anestetiku produljuje trajanje blokade perifernih živaca. Studija o supraklavikularnom bloku sugerira da se dodavanjem deksametazona bupivakainu značajno produljuje trajanje analgezije (167).

Golwala (170) i drugi autori o aksilarnom bloku izvještavaju da deksametazon kada se doda lidokainu značajno produljuje trajanje analgezije, bez promjena u nastupu bloka (151, 89, 168, 169).

Promatrane prijeoperacijske vrijednosti kortizola u naših ozlijeđenih pacijenata sa PPBK-om bile su povišene, a razlike među ispitivanim skupinama pokazuju da nije bilo značajnih razlika. Vrijednost kortizola jedan sat nakon operacije bila na graničnoj razini ( $P=0,088$ ), iako su vrijednosti kortizola u skupini s intratekalnim deksametazonom bile niže.

Poznato je da koncentracija kortizola u plazmi može biti značajno povećana i do najmanje osam tjedana. Deksametazon može spriječiti sekreciju kortizola s inhibicijom funkcije HHN osi, primarno na razini hipofize i s mehanizmom koji uključuje promjene u transkripciji (84, 85).

Promatrane vrijednosti serumske glukoze bile su povišene, iako nije bilo značajnih razlika među ispitivanim skupinama. U stanjima povišene glukoze u krvi se istražuje modifikacija epigenetskih histona što može biti jedan od važnih mehanizama za indukciju ekspresije prouupalnih citokina u makrofagima u stanjima povišene glukoze (109).

Iako izmjerene laboratorijske vrijednosti funkcije organskih sustava nisu pokazale značajne razlike među našim ispitivanim skupinama, ipak je u skupini ASA 2 i 3 za očekivati individualno smanjenu rezervnu funkciju pojedinih organa i organskih sustava. Poznato je da poslijeoperacijska serumska koncentracija CRP-a i citokina raste drastično u pacijenata starije dobi sa PPBK-om i prediktor je mogućih komplikacija i smanjene mentalne funkcije (6). Visoka razina IL-6 povezuje se sa sniženim oporavkom funkcije donjih ekstremiteta poslije ozljede kuka (7, 170, 187). PPBK je najčešći uzrok prijma bolesnika starije dobi za kirurški zahvat s pet do osam postotnim mortalitetom u prva tri mjeseca poslije operacije (8, 136).

Uspoređujući prijeoperacijske vrijednosti leukocita, eritrocita, hematokrita, hemoglobina, trombocita, PV, APTV, CRP i fibrinogena između DLSA i LSA skupine nisu statistički značajne. Konačne vrijednosti hematokrita (Htc prije operacije=0,36 : poslije operacije=0,31) nisu bile statistički značajne među ispitivanim skupinama, ali je prema kliničkoj procjeni indicirana transfuzija koncentrata eritrocita u DLSA:LSA 13,30 %:10,00 % bolesnika tijekom operacije, a poslije operacije u DLSA 76,70 % : LSA 93,30 % pacijenata dobilo je transfuziju krvi prema smjernicama kojima je vođeno istraživanje. Statistički značajna razlika ne postoji analizirajući prijeoperacijsku i poslijeoperacijsku vrijednost trombocita. Očekivani porast upalnoga parametra CRP je statistički značajan u skupini LSA u odnosu na skupinu DLSA (P=0.011). Nije prisutna statistički značajna promjena u vrijednostima koagulograma u pacijenata prije i poslije operacije. Sve navedeno je i očekivano obzirom na ozljedu i učinjeni operacijski zahvat.

Prijelomi proksimalne bedrene kosti poslije prijeoperacijske optimizacije kardiorespiracijskog statusa pacijenata prosječne dobi 81,63 (52,00-95,00) godina liječeni su kirurškom korekcijom s prosječnim hematokritom 0,36 (0,28-0,45) i trombocitima 225,13 (90,00-549,00). Ekstrakapsularni prijelomi liječeni su kirurškom osteosintezom prema AO metodi (gamma čavao) u trajanju od 55,0 (40,0-105,0) minuta. Gubitak krvi tijekom operacije bio je oko 200 (100-600) ml krvi, dok je prosječna intraoperacijska transfuzija bila 270 ml



homologne krvi, zbog prijeoperacijske umjerene anemije i slabijeg općeg statusa pacijenata. Poslijeoperacijski izmjereni gubitak krvi bio je prosječno 200,00 (100-300) ml, a poslijeoperacijska transfuzija krvi iznosila je prosječno 460,0 (230,0 -770,0) ml uzimajući u obzir mogućnost gubitka krvi u hematome rana.

Intrakapsularni prijelomi liječeni su ugradnjom parcijalnih endoproteza kuka (PEP) u trajanju od 70,0 (50,0-180,0) min. Gubitak krvi tijekom operacije bio je 200 (100-300) ml krvi te nije bilo indikacije za intraoperacijsku transfuziju krvi. Poslijeoperacijski izmjereni gubitak krvi bio je prosječno 200,0 (100,0-300,0) ml, a poslijeoperacijska transfuzija krvi iznosila je prosječno 260,0 (250,0 - 960,0) ml (tablice 21.-26.). U statistički obrađenim rezultatima našeg istraživanja nije nađeno da jednokratna intratekalna primjena deksametazona utječe na perioperacijsko krvarenje i povećane potrebe transfuzije krvi neovisno o vrsti operacije i vrsti spinalne anestezije (tablica 21.-26.).

Trajanje hospitalizacije kod pacijenata visoke životne dobi s proksimalnim prijelomom bedrene kosti ovisi o prijeoperacijskoj optimizaciji i pripremi, vrsti operacijskog zahvata i uspješnosti rehabilitacije do premještanja u drugu rehabilitacijsku ustanovu. U ovom istraživanju mjereno je vrijeme od prijma do operacijskog zahvata koje je upotrebjeno za prijeoperacijsku optimizaciju i pripremu pacijenata te u kojem su pojedini primili transfuziju koncentrata eritrocita.

Utjecaj akutne ozljede i perioperacijskoga stresa na ishod liječenja prikazuje se kroz korelaciju promatranih kliničkih parametara s intenzitetom boli (zbroj VAS), razinom kortizola i glukoze prije i nakon operacije u skupini DLSA. Zbroj VAS nije značajno korelirao ni s jednom od kliničkih varijabli, dok su bile značajne negativne korelacije kortizola prijeoperacijski i jedan sat nakon operacije s brojem dana od prijma do operacije.

Za razliku od skupine DLSA, u skupini LSA zbrojevi VAS značajno su negativno korelirali s trajanjem motornoga bloka i trajanjem analgezije, dok je kortizol pozitivno korelirao s trajanjem hospitalizacije (kortizol prijeoperacijski), a negativno s trajanjem analgezije (kortizol nakon 10 dana). Deksametazon ima mogućnost inhibicije endogene sekrecije kortizola. U različitim kliničkim stanjima primjena prijeoperacijskih glukokortikoida poboljšava analgeziju, snižava potrošnju opioida i njihovih nuspojava (158, 171). Prijelom proksimalnoga dijela bedrene kosti u pacijenata starije dobi već poznato donosi značajni mortalitet i morbiditet. Moguće je da kortizol doprinosi kataboličkim promjenama i produljenom zarastanju rana i reparaciji prijeloma, a povišena razgradnja proteina i u neozlijeđenih mišića uslijed ograničene mobilizacije osoba s već oslabljenom mišićnom funkcijom još dodatno otežava ranu rehabilitaciju, oporavak i otpust (3). Opisano je da pacijenti s prijelomom proksimalnog dijela

bedrene kosti pokazuju produljeni adrenokortikalni odgovor na ozljedu s povišenim plazma kortizolom najmanje osam tjedana (4, 5).

U istraživanju su promatrani klinički parametri intenziteta boli među ispitivanim skupinama obzirom na vrste prijeloma zgloba kuka. Rezultati pokazuju da je kod ekstrakapsularnih, ali i intrakapsularnih prijeloma značajno kraće trajanje analgezije u skupini LSA ( $P < 0,001$ ). Također, u ekstrakapsularnih prijeloma značajno su veći zbrojevi VAS u skupini LSA kada se mjere treći, peti i 10. dan, dok su kod intrakapsularnih prijeloma značajno veći zbrojevi VAS u skupini LSA peti dana nakon operacije ( $P = 0,010$ ).

Obzirom na vrste prijeloma zgloba kuka, značajno su veće vrijednosti kortizola jedan sat nakon operacije u skupini LSA zabilježene su kod intrakapsularnih prijeloma ( $P = 0,006$ ).

Deksametazon ima potencijal inhibicije sekrecije kortizola s inhibicijom HHN osi primarno na razini hipofize i s mehanizmom uključivih promjena u transkripciji (84, 85). Perioperacijski glukokortikoidi poboljšavaju analgeziju i snizuju potrošnju opioida s redukcijom nuspojava u različitim kliničkim stanjima (151, 156, 157, 160). Poslijeoperacijski poremećaj svijesti i delirij identificiraju se kao važni čimbenici rizika za otežanu rehabilitaciju, produljenu hospitalizaciju, povišeni mortalitet i postraumatski stresni poremećaj (184).

Razlike u stanju svijesti između naših ispitivanih skupina kod ekstrakapsularnih i intrakapsularnih prijeloma pokazuju da su u skupini LSA značajno češći poremećaji svijesti kod ekstrakapsularnih prijeloma ( $P = 0,002$ ). Razlike u vrijednostima VAS i kortizola između pojedinih dobnih skupina s manje od 65 godina, 65 - 85 godina i 86 i više godina, unutar skupine DLSA i LSA nije bilo značajnih razlika.

Povezanost intenziteta boli (zbroj VAS) i kortizola s promjenom stanja svijesti i nastankom komplikacija u ispitivanim skupinama prikazuju da je u skupini DLSA jedino značajna srednje jaka negativna korelacija prijeoperacijskih vrijednosti kortizola s većim stupnjem promijenjenog stanja svijesti ( $\rho = -0,471$ ,  $P = 0,009$ ). To znači da su u skupini DLSA veće prijeoperacijske vrijednosti kortizola povezane s boljim poslijeoperacijskim stanjem svijesti.

U kontrastu s ovim pokazateljima, u skupini LSA su gotovo sve vrijednosti VAS (izuzev vrijednosti VAS jedan sat nakon operacije) značajno pozitivno povezane s većim stupnjem promjene svijesti. Također, s većim stupnjem promjene stanja svijesti su značajno pozitivno povezane i veće vrijednosti kortizola tri, pet i deset dana nakon operacije. Ovi nalazi upućuju da je jači osjećaj boli, odnosno veća razina kortizola koja se javlja nakon tri dana, direktno povezana s težim oblicima promjene svijesti samo u skupini LSA, dok u skupini DLSA nema značajnih korelacija.

Na animalnom modelu dokazano je da triamcinolon ne inducira spinalnu neurotoksičnost, dok ponavljane visoke doze intratekalnih injekcija betametazona uzrokuju histopatološke promjene na kralješničnoj moždini (91, 172). Intratekalna injekcija steroida bila je često upotrebljavana za liječenje mumpsa, meningitisa, kronične limfocitne leukemije i uključenja centralnih živaca kod *lupusa erythematosusa* (173). Slično tomu, i neke druge studije nisu objavile komplikacije kod intratekalne primjene deksametazona. Kotani i sur. (155) nisu našli komplikacije u pacijenata koji su intratekalno primali metilprednizolon. Također nisu nađene komplikacije poslije intratekalnih injekcija 8 mg deksametazona u postraumatskim poremećajima vida (174), kao i u našem istraživanju. Deksametazon je sintetski glukokortikoid s uglavnom protuupalnim djelovanjem, i potvrđen je kao siguran lijek s niskim rizikom neželjenih događaja.

Multivarijatna predikcija nastanka poremećaja svijesti kod proksimalnoga prijeloma bedrene kosti načinjena je pomoću binarnog logističkog regresijskog modela. Kao prediktori uzete su klinički značajne varijable poput tipa prijeloma zgloba kuka, prijeoperacijskih vrijednosti VAS i razine kortizola (kako bi se procijenila relevantnost mjerenja prije same operacije), vrste spinalne anestezije s 0.5 %-tnim levobupivakainom i intratekalnim deksametazonom, te dobi i spola pacijenta. Regresijski model bio je statistički značajan ( $P=0,048$ ), te ispravno klasificira 79 % ispitanika. U predikciji poremećaja svijesti značajno se izdvaja skupina s PPBK u spinalnoj anesteziji bez deksametazona (LSA) koja povećava vjerojatnost nastanka poremećaja svijesti za 7,67 puta (95 % interval pouzdanosti (CI): 1,39-42,36;  $P=0,019$ ), u odnosu na skupinu kod kojih je primjenjen intratekalni deksametazon (DLSA).

Već je dokazano da kortikosteroidi suprimiraju transmisiju signala u tankim nemijeliziranim C vlaknima (175). Iako je eliminacija deksametazona iz plazme samo oko šest sati (82), čini se da je stalni učinak lijeka neovisan o njegovoj koncentraciji u plazmi. Dakle, učinak glukokortikoida očituje se na inhibiciji transkripcije (83) te nastavak promjene u proteinskoj ekspresiji može biti očekivan nakon eliminacije lijeka iz plazme.

Do sada nijedna studija nije istraživala potencijal analgetskog učinka intratekalnog deksametazona u kombinaciji sa 0.5 %-tnim levobupivakainom prije kirurškog zahvata rekonstrukcije prijeloma vrata bedrene kosti. Vjerujemo da će takav učinak kojeg smo demonstrirali u ovom istraživanju značajno doprinijeti uključivanju ove populacije pacijenata u ranu rehabilitaciju kao kritičnu determinantu ishoda ovih pacijenata.

Poznato je da u određenim kliničkim stanjima primjena opioida u spinalnom i epiduralnom prostoru priskrbljuje jaku analgeziju. U našoj kliničkoj studiji je prikazano da intratekalno

primijenjen deksametazon u postupku spinalne anestezije kod kirurškoga zahvata rekonstrukcije proksimalnog prijeloma bedrene kosti može utjecati na poslijeoperacijsko stvaranje kortizola, bolju i dugotrajniju analgeziju i nižu učestalost POKD-a i delirija. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da metoda DLSA može utjecati na promjene neuroendokrinog sustava tijekom perioperacijskoga razdoblja. Iako ove promjene mogu imati mali utjecaj na mlađe zdrave osobe, promjene u neuroendokrinom statusu mogu biti od značaja kod pacijenata povišene životne dobi s pridruženim bolestima kardiorespiracijskoga sustava koji imaju već prisutan poremećaj imunološkog i neuroendokrinog sustava.

Studije su pokazale da kortikosteroidi mogu utjecati na poslijeoperacijsku koagulaciju i gubitak krvi, te stoga mogu utjecati na rizik kirurških zahvata. U studiji van Oscha i sur. istraživana je profilaktički učinak intraoperacijski primijenjene visoke doze 1 mg/kg deksametazona na pojavu retorakotomije nakon srčane kirurgije. Metaanalizama malih randomiziranih studija o ishodima povezanim s krvarenjem nije se pokazao klinički važan učinak kortikosteroida na retorakotomiju ili transfuziju krvi između pacijenata koji su primali kortikosteroide ili placebo, iako je značajno smanjenje gubitka krvi u skupini tretiranoj steroidima (prosječna razlika 204.2 mL; CI: 287.4 mL do 121 mL,  $P < 0.0001$ ) (182).

Buduća istraživanja humane genetike i molekularne biologije usmjerena su na rasvjetljavanje specifičnih kanala koji su selektivno izraženi na senzoričkim nocicepcijskim neuronima poput TRP (*prema engl. Transient receptor potential channel*) i Na kanala, što je dovelo do podataka o mnogo antagonista male molekularne veličine koji se ponašaju kao učinkoviti periferni selektivni analgetici. Stimulacija specifičnih mjesta u moždanom deblu putem kojih dolazi do duboke analgezije dovelo je do bolje kontrole boli aktivacijom endogenih modulacijskih mehanizama. Razumijevanje organizacije središnjih krugova boli u fiziološkim i patološkim stanjima ostaje relativno nepotpuno, te stoga za većinu središnjih bolnih sindroma ne postoji još učinkovito liječenje. Očekuje se napredak u liječenju boli u vidu daljnjih istraživanja moždanih krugova koji prenose nocicepcijske signale (176-181).

Povišene poslijeoperacijske komplikacije i mortalitet pacijenata visoke životne dobi s proksimalnim prijelomom bedrene kosti individualno su povezane s prijeoperacijskim kroničnim pridruženim bolestima kao što su snižena jetrena i bubrežna funkcija, dijabetes melitus, kardiovaskularne bolesti, demencija, delirij, polifarmacija, akutno zdravstveno i kognitivno stanje, nutricijski status i anemija kod prijma (185). Nedavna studija provedena u Francuskoj na 234314 pacijenata s akutnim prijelomom kuka analizirajući dob i pridružene

bolesti prikazala je da ta skupina pacijenata ima mnogo viši rizik za bolnički mortalitet uspoređeno s elektivnim artroplastikama kuka. Smatra se da brojne pridružene bolesti negativno utječu na psihološko stanje i ishod u starijih pacijenata s prijelomom bedrene kosti (186).

U našem istraživanju mjereno je vrijeme od prijma do operacijskog zahvata koje je upotrebjeno za prijeoperacijsku optimizaciju pacijenata i sa transfuzijom krvi kod pojedinih pacijenata.

Kod ekstrakapsularnih prijeloma broj dana za prijeoperacijsku optimizaciju i pripremu od prijma do operacije u skupini DLSA bio je 3,0 (1,0-22,0), a u skupini LSA 4,5 (2,0-10,0) dana. Vrijeme od operacije do otpusta u drugu rehabilitacijsku ustanovu bilo je prosječno 11,5 (6,0-21,0), a cijelokupna hospitalizacija DLSA/LSA je trajala 14,0/19,5 (9,0-23,0) dana.

Kod intrakapsularnih prijeloma broj dana za prijeoperacijsku optimizaciju i pripremu od prijma do operacije u skupini DLSA bio je 4,0 (2,0-15,0), a u skupini LSA 5,5 (1,0-10,0) dana.

Vrijeme od operacije do otpusta u drugu rehabilitacijsku ustanovu bilo je prosječno 11,0 (10,0-14,0), a cijelokupna hospitalizacija DLSA/LSA je trajala 15,0/18,0 (8,0-27,0) dana. U promatranim kliničkim parametrima između ispitivanih skupina s obzirom na vrstu prijeloma, vrstu operacije i vrstu spinalne (DLSA/LSA) anestezije nije bilo značajnih razlika (Tablica12). Cijelokupno trajanje hospitalizacije kod intrakapsularnih prijeloma s PEP-om u DLSA skupini bilo je kraće za 4,5 dana.

U našem istraživanju smo dokazali da je najčešća poslijeoperacijska komplikacija poremećaj svijesti (POKD i delirij) koji je bio najniži kod ekstrakapsularnih prijeloma s osteosintezom u spinalnoj anesteziji s intratekalnim deksametazonom (slika 10., tablica 15.), iako je smrtnost bila 3,3 % u obje skupine. Sve komplikacije i umrli pacijenti su imali ekstrakapsularne prijelome s učinjenom osteosintezom bedrene kosti. U DLSA skupini 77 godišnji pacijent umro je od plućne embolije sedmi dan poslije osteosinteze unatoč tromboprofilaksi. U LSA skupini 88 godišnja pacijentica primljena s infekcijom *Clostridium difficile* je umrla šesti dan poslije osteosinteze od zatajenja organa usljed endotoksemičkog šoka. U LSA skupini je 83 godišnja pacijentica razvila je infarkt miokarda te je premještena u koronarnu jedinicu, 79 godišnja pacijentica je preživjela plućnu emboliju, 95 godišnja pacijentica je isti dan poslije operacije preživjela reanimirani respiracijski arest. Starost naših pacijenata u DLSA/LSA je 81,63/79,67 godina i prosječnom prijeoperacijskom optimizacijom njihovih pridruženih bolesti od 5,33/5,30 dana.

Trajanje hospitalizacije kod pacijenata visoke životne dobi s proksimalnim prijelomom bedrene kosti najčešće je vezano za komplikacije poslijeoperacijske kognitivne disfunkcije, te

Utjecaj primjene deksametazona u spinalnoj anesteziji kod prijeloma bedrene kosti

ovisi o prijeoperacijskoj optimizaciji s umanjivanjem stresnog odgovora, vrsti operacijske tehnike s minimalnim gubitcima krvi, spinalnom anestezijom i poslijeoperacijskom analgezijom koja omogućuje ranu i uspješnu rehabilitaciju do premještaja u drugu rehabilitacijsku ustanovu.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Proksimalni prijelom bedrene kosti češći je u ženskoj populaciji starije dobi s značajnim neuroendokrinim stresnim odgovorom na oštećenje tkiva, perioperacijsku bol i psihološki stres. Bol kod prijeloma bedrene kosti i kirurške korekcije mijenja se ovisno o intenzitetu, kvaliteti i trajanju bolnoga podražaja u kojisu uključeni nocicepcija, upala i remodeliranje živčanih stanica.
2. Uočeno je da spinalna anestezija sa 0.5%-tnim levobupivakainom i intratekalno primijenjenim deksametazonom za kiruršku korekciju proksimalnoga prijeloma bedrene kosti može pozitivno utjecati narazinu kortizola u krvi, intenzitet boli i duljinu analgezije te promjene svijesti poput poslijeoperacijskoga kognitivnog poremećaja i delirija.
3. Nastup motornog bloka bio je značajno kraći, a trajanje analgezije značajno dulje, a induksijska hipotenzija i uporaba efedrina bila je niža kod pacijenata s intratekalnim deksametazonom te je zabilježen značajno manji udio promjena svijesti (POKD i delirija) i kraće vrijeme hospitalizacije.
4. Intenzitet perioperacijske boli u promatranim vrijednostima VAS pokazao je razlike između ispitivanih skupina sa značajno nižim vrijednostima zbroja VAS u skupini s intratekalno primijenjenim deksametazonom koje su zabilježene tri, pet te 10 dana nakon operacije.
5. Vrijednosti kortizola kod pacijenata s proksimalnim prijelomom bedrene kosti bile su značajno povišene, a poslije operacije ostale su više povišene vrijednosti kortizola u skupini sa spinalnom anestezijom bez deksametazona.
6. Utjecaj akutne ozljede i perioperacijskog stresa na ishod liječenja kroz korelaciju promatranih kliničkih parametara intenziteta boli (zbrojevima VAS) i razine kortizola pokazane su značajne negativne korelacije kortizola prijeoperacijski i jedan sat nakon operacije s brojem dana od prijma do operacije.
7. Za razliku od skupine DLSA, u skupini LSA zbrojevi VAS značajno su negativno korelirali s trajanjem motornoga bloka i trajanjem analgezije, dok je kortizol pozitivno korelirao s trajanjem hospitalizacije (kortizol prijeoperacijski), a negativno s trajanjem analgezije (kortizol nakon 10 dana).
8. Jači osjećaj boli u LSA skupini, odnosno veća razina kortizola koja se javlja tri dana nakon kirurške korekcije ekstrakapsularnih prijeloma kuka u spinalnoj anesteziji direktno su povezani s težim oblicima promjene svijesti, dok u pacijenata s intratekalnim deksametazonom nema značajnih korelacija. Trajanje hospitalizacije

bilo je kraće u skupini DLSA ( $P=0.045$ ), kao i vrijeme od operacije do otpusta ( $P=0,044$ ) u usporedbi sa skupinom LSA.

9. Korelacijski koeficijenti hematoloških parametara, gubitka krvi i transfuzijske nadoknade tijekom i nakon operacije kod ekstrakapsularnih prijeloma kirurški liječenih osteosintezom s gamma čavlom i intrakapsularnih prijeloma kirurški liječenih ugradnjom parcijalne endoproteze kuka i vrstu spinalne anestezije DLSA i LSA nisu pokazali značajnijih poveznica, te nije nađeno da jednokratna intratekalna primjena deksametazona utječe na perioperacijsko krvarenje, veće potrebe transfuzije krvi i učestalost komplikacija.
10. Klinički značajne varijable za predikciju nastanka poremećaja svijesti i ishod pacijenata te duljinu hospitalizacije kod proksimalnog prijeloma bedrene kosti su prijeoperacijske vrijednosti razine kortizola, VAS, spinalna anestezija s intratekalnim deksametazonom ili bez, pridružene bolesti, dob i spol pacijenata.
11. Primjenjen je regresijski model je statistički značajan i ispravno klasificira 79% ispitanika. Od svih prediktorskih varijabli u predviđanju poremećaja svijesti značajno se izdvaja spinalna anestezija s intratekalno primijenjenim deksametazonom koja smanjuje vrijednosti kortizola i vjerojatnost nastanka poremećaja svijesti.

Sukladno rezultatima ovog istraživanja zaključujemo da intratekalno primjenjen deksametazon u spinalnoj anesteziji za kiruršku rekonstrukciju proksimalnog prijeloma bedrene kosti umanjuje stresni odgovor sniženjem kortizola s produljenim analgetskim djelovanjem i umanjuje poslijeoperacijske komplikacije kognitivnog poremećaj svijesti s mogućnošću bolje rehabilitacije, skraćenim trajanjem hospitalizacije i ne utječe na perioperacijsko krvarenje što opravdava ovu anesteziološku tehniku kao metodu prvog odabira.



## 8. SAŽETAK

Proksimalni prijelomi bedrene kosti (PPBK) najčešći su uzrok prijma u bolnicu za kiruršku rekonstrukciju kuka s visokim poslijeoperacijskim morbiditetom.

Hipoteza je da jedna intratekalna doza deksametazona u spinalnoj anesteziji s levobupivakainom snižava poslijeoperacijsku bol i kognitivne promjene svijesti.

U istraživanje je uključeno 60 pacijenata s PPBK, ASA statusa 2 i 3 randomiziranih u dvije skupine: DLSA skupina je primila 8 mg deksametazona tijekom uvođenja spinalne anestezije sa 12.5 mg 0.5%-tnog levobupivakaina. LSA skupina primila je samo levobupivakain. Poslijeoperacijska kognitivna promjena svijesti procijenjivana je CAM-ICU bodovnom ljestvicom, intenzitet boli zbrojem VAS te su mjerene vrijednosti kortizola i glukoze u krvi prije i poslije operacije.

Kirurška korekcija poslije 48 sati od prijma učinjena je kod 63% pacijenata. U skupini LSA koristio se efedrin ( $P=0,044$ ). U skupini DLSA zabilježeno je kraće trajanje hospitalizacije ( $P=0,045$ ), kraće vrijeme od operacije do otpusta ( $P=0,044$ ), manji udio POKD i delirija ( $P=0,043$ ), kraći nastup bloka ( $P=0,005$ ), dulje trajanje analgezije ( $P<0,001$ ) i niže vrijednosti kortizola. Regresijskim modelom ( $P=0,048$ ), u skupini DLSA je snižena vjerojatnost nastanka poremećaja svijesti za 7,67 puta.

Zaključci: Intratekalna primjena deksametazona u spinalnoj anesteziji umanjuje stresni odgovor sniženjem kortizola, boli, POKD s kvalitetnijom rehabilitacijom, skraćenom hospitalizacijom bez utjecaja na krvarenje.

Utjecaj primjene deksametazona u spinalnoj anesteziji kod prijeloma bedrene kosti

Ključne riječi: spinalna anestezija, deksametazon, kognitivna disfunkcija, kortizol, bol, prijelom bedrene kosti

## 9. SUMMARY

University of Zagreb  
School of Medicine  
Šalata 3b  
Zagreb

PhD. Thesis

### INFLUENCE OF DEXAMETHASONE ADMINISTRATION IN SPINAL ANESTHESIA FOR FEMUR FRACTURE

LIVIJA ŠAKIĆ

Proximal femur fractures are the most common cause of emergency admission to hospital with high postoperative morbidity.

The hypothesis is that one single shot of dexamethasone with levobupivacaine in spinal anesthesia reduces postoperative pain and cognitive disturbances.

The study included 60 patients with proximal femur fracture, ASA status 2 and 3 who were randomized into two groups. DLSA group received 8 mg of dexamethasone and 12.5 mg of 0.5% levobupivacaine intrathecally. LSA group received only levobupivacaine. The postoperative cognitive disturbance was evaluated with CAM-ICU score scale, the pain intensity was measured with VAS scale and cortisol and glucose samples were taken before and after surgery. Surgical correction was made in 63% of patients in 48 hours after admission. Ephedrine was used in LSA group,  $P=0,044$ . We found shorter hospitalization in DLSA group ( $P=0,045$ ), shorter duration from surgery to discharge ( $P=0,044$ ), there was lower occurrence of delirium and POCD ( $P=0,043$ ), longer analgesia ( $P<0,001$ ) and lower cortisol levels.

Utjecaj primjene deksametazona u spinalnoj anesteziji kod prijeloma bedrene kosti

Regression model in DLSA group showed less occurrence of postoperative cognitive disturbance for 7,67 times.

Conclusion: Intrathecal administration of dexamethasone in spinal anesthesia reduces stress response by lowering cortisol levels, pain, occurrence of POCD with better rehabilitation quality and shorter hospitalization without affecting bleeding.

Key words: spinal anesthesia, intrathecal, dexamethasone, cognitive dysfunction, cortisol, pain, femur fracture

Candidate: Livija Šakić, MD

Mentor: Prof. Dinko Tonković, MD, PhD

The year of PhD thesis defense: 2017.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Griffiths R. Management of Proximal Femoral Fractures 2011 2011 [updated June 1, 2012]. Available from: <http://www.aagbi.org/publications/guidelines/management-proximal-femoral-fractures-2011>.
2. Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhesi J, Foo I, Goodall J, Harrop/Griffiths W, Jameson J, Love N, Pappenheim K, White S. Perioperative Care of the Elderly. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 21 Portland Place, London, W1B 1PY2014.
3. Sugden PH, Fuller SJ. Regulation of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. *The Biochemical journal*. 1991;273(Pt 1):21-37.
4. Frayn KN, Stoner HB, Barton RN, Heath DF, Galasko CS. Persistence of high plasma glucose, insulin and cortisol concentrations in elderly patients with proximal femoral fractures. *Age and ageing*. 1983;12(1):70-6.
5. Roberts NA, Barton RN, Horan MA, White A. Adrenal function after upper femoral fracture in elderly people: persistence of stimulation and the roles of adrenocorticotrophic hormone and immobility. *Age and ageing*. 1990;19(5):304-10.
6. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007;62(4):420-6.
7. Miller RR, Cappola AR, Shardell MD, Hawkes WG, Yu-Yahiro JA, Hebel JR, et al. Persistent changes in interleukin-6 and lower extremity function following hip fracture. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61(10):1053-8.
8. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Annals of internal medicine*. 2010;152(6):380-90.
9. Association of Anaesthetists of Great B, Ireland, Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, Goldhill D, et al. Management of proximal femoral fractures 2011: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2012;67(1):85-98.
10. Kristek D, Lovric I, Kristek J, Biljan M, Kristek G, Sakic K. The proximal femoral nail antirotation (PFNA) in the treatment of proximal femoral fractures. *Collegium antropologicum*. 2010;34(3):937-40.
11. Griffiths R, White, S.M., Moppett, I.K., Parker, M.J. Reducing the risk from cemented hemiarthroplasty for hip fracture. In: Ireland TAoAoGBa, editor. 2015.
12. Zhang L, Yin P, Lv H. Anemia on admission is an independent predictor of long-term mortality in hip fracture population: a prospective study with 2-year follow-up. *Medicine* 2016; . 2016;95:e2469.

13. Brunskill SJ, Millette, S.L., Shokoohi, A. . Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. In: Review CDS, editor. 2015.
14. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 1991;214(2):107-13.
15. Lewis SR, Butler, A.R., Brammar, A. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. 2016.
16. Kirkley SA, Cowles J, Pellegrini VD, Jr., Harris CM, Boyd AD, Blumberg N. Cytokine secretion after allogeneic or autologous blood transfusion. *Lancet*. 1995;345(8948):527.
17. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(1):109-17.
18. Muhm M, Arend G, Ruffing T, Winkler H. Mortality and quality of life after proximal femur fracture-effect of time until surgery and reasons for delay. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2013;39(3):267-75.
19. International Association for the Study of Pain Available from: <http://www.iasp-pain.org/>.
20. Grichnik KP, Ferrante FM. The difference between acute and chronic pain. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1991;58(3):217-20.
21. Tosounidis TH, Sheikh, H., Stone, M.H. . Pain relief management following proximal femoral fractures: options, issues and controversies. *Injury*. 2015;46: (Suppl 5):S52–S8.
22. Coburn M, Fahlenkamp, A., Zoremba, N. . Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prophylaxis. *Der Anaesthesist*. 2010;59:177–84.
23. Kavouspour C, Wang, N., Mears, S.C. . Surgical procedure and postoperative delirium in geriatric hip fracture patients. *European journal of anaesthesiology*. 2016;33:230–1.
24. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
25. Lynes H, Griffiths R. Focused transthoracic echocardiography in hip fracture surgery. *Anaesthesia*. 2013;68(2):206-7.
26. Coburn M, Sanders, R., Neuman, M., Rossaint, R., Matot, I. We may have improved but we must get better still: The never-ending story of the elderly with fractured neck of femur. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(3):115–7.
27. Huang YFL, J., Shyu, Y.L. Number of comorbidities negatively influence psychological outcomes of the elderly following hip fracture in Taiwan. *Journal of aging and health*. 2016.

28. Marufu T.C. W, S.M., Griffiths, R. . Prediction of 30-day mortality after hip fracture surgery by the Nottingham Hip Fracture Score and the Surgical Outcome Risk tool. *Anaesthesia*. 2016;71:515–21.
29. Neuman MD, Rosenbaum, P.R., Ludwig, J.M. Anesthesia technique, mortality, and length of stay after hip fracture surgery. *Journal of American Medical Association*. 2014;311:2508–17.
30. Selye H. *The stress of life*. 1956.
31. Melzack R, Wall DP. *Handbook of Pain Management*: Churchill-Livingstone; 2003.
32. Magiakou MA, Chrousos GP. Corticosteroid therapy, nonendocrine disease, and corticosteroid withdrawal. *Current therapy in endocrinology and metabolism*. 1994;5:120-4.
33. Egdahl RH. Pituitary-adrenal response following trauma to the isolated leg. *Surgery*. 1959;46(1):9-21.
34. Sapolsky RM. The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;746:294-304;discussion -7.
35. Black C.T. HPJ, Andrassy R.J. Short-term hyperglycemia depresses immunity through non enzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *Journal of Trauma* 1990;30:830-3.
36. Wilson RM. Neutrophil function in diabetes. *Diabetic Medicine*. 1986;3:509-12.
37. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Archives of surgery*. 2010;145(9):858-64.
38. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes care*. 2010;33(8):1783-8.
39. Lukins MB, Manninen PH. Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(4):1129-33.
40. Fortes-Filho SQ, Apolinario, D., Melo, J.A. Predicting delirium after hip fracture with a 2-min cognitive screen: prospective cohort study. *Age and Aging*. 2016;45:713–7.
41. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today*. 1994;15(2):74-80.
42. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966:290-303.
43. Joris J, Ozaki M, Sessler DI, Hardy AF, Lamy M, McGuire J, et al. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1994;80(2):268-77.

44. Bulat M, Lackovic Z, Jakupcevic M, Damjanov I. 5-Hydroxyindoleacetic acid in the lumbar fluid: a specific indicator of spinal cord injury. *Science*. 1974;185(4150):527-8.
45. Zmajevic M, Klarica M, Varda R, Kudelic N, Bulat M. Elimination of phenolsulfonphthalein from the cerebrospinal fluid via capillaries in central nervous system in cats by active transport. *Neuroscience letters*. 2002;321(1-2):123-5.
46. Klarica M, Varda R, Vukic M, Oreskovic D, Rados M, Bulat M. Spinal contribution to CSF pressure lowering effect of mannitol in cats. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2005;95:407-10.
47. Oreskovikic D, Vukic M, Klarica M, Bulat M. The investigation of cerebrospinal fluid formation by ventriculo-aqueductal perfusion method in cats. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2005;95:433-6.
48. Klarica M, Jukic T, Mise B, Kudelic N, Rados M, Oreskovic D. Experimental Spinal Stenosis in Cats: New Insight in Mechanisms of Hydrocephalus Development. *Brain pathology*. 2016;26(6):701-12.
49. Hollmann MW, Durieux ME. Prolonged actions of short-acting drugs: local anesthetics and chronic pain. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2000;25(4):337-9.
50. Sakic Zdravcevic K. *Klinicka anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje*: Medicinski fakultet Osijek; 2008.
51. Sakic Zdravcevic K. *Klinicka anesteziologija*: Medicinska naklada; 2005.
52. Kietzman D, Foth, H., Geng, W.P., Rathgeber, J., Gundert/Remz, U., Kettler, D. Transpulmonary disposition of prilocaine, mepivacaine and bupivacaine in humans in the course of epidural anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1995;39:885-90.
53. Ferrante FM. *Principles and Practice of Anesthesiology*: Mosby; 1998.
54. Steiner LA, Hauenstein L, Ruppen W, Hampl KF, Seeberger MD. Bupivacaine concentrations in lumbar cerebrospinal fluid in patients with failed spinal anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(6):839-44.
55. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2008;79(2):92-105.
56. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 2003;97(2):412-6, table of contents.
57. De Cosmo G, Mascia A, Clemente A, Congedo E, Aceto P. Use of levobupivacaine for the treatment of postoperative pain after thoracotomies. *Minerva anesthesiologica*. 2005;71(6):347-51.



58. Sanford M, Keating GM. Levobupivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and pain management. *Drugs*. 2010;70(6):761-91.
59. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*. 2000;59(3):551-79.
60. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;46(3):245-9.
61. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51(4):285-7.
62. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesthesia and analgesia*. 1989;69(5):563-9.
63. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesthesia and analgesia*. 1998;86(2):235-9.
64. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106(1):11-8; discussion 5-6.
65. Harvey KP, Adair JD, Isho M, Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *American journal of surgery*. 2009;198(2):231-6.
66. Baumann A, Audibert G, Klein O, Mertes PM. Continuous intravenous lidocaine in the treatment of paralytic ileus due to severe spinal cord injury. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(1):128-30.
67. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(3):265-82.
68. Manikian B, Cantineau JP, Bertrand M, Kieffer E, Sartene R, Viars P. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1988;68(3):379-86.
69. Lei B, Popp S, Capuano-Waters C, Cottrell JE, Kass IS. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*. 2004;125(3):691-701.
70. Cao H, Kass IS, Cottrell JE, Bergold PJ. Pre- or postinsult administration of lidocaine or thiopental attenuates cell death in rat hippocampal slice cultures caused by oxygen-glucose deprivation. *Anesth Analg*. 2005;101(4):1163-9, table of contents.

71. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke*. 2009;40(3):880-7.
72. Muth-Selbach U, Hermanns H, Stegmann JU, Kollosche K, Freynhagen R, Bauer I, et al. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: involvement of the spinal glycinergic system. *Eur J Pharmacol*. 2009;613(1-3):68-73.
73. Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C, Cassuto J, Thomsen P. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB4 release and IL-1 secretion in vitro. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1993;37(2):159-65.
74. Beloeil H, Ababneh Z, Chung R, Zurakowski D, Mulkern RV, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 1): hyperalgesia, edema, and systemic cytokines. *Anesthesiology*. 2006;105(1):128-38.
75. Parr AM, Zoutman DE, Davidson JS. Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with nosocomial wound infection. *Annals of plastic surgery*. 1999;43(3):239-45.
76. Stratford AF, Zoutman DE, Davidson JS. Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;110(5):1275-9.
77. Coghlan MW, Davies MJ, Hoyt C, Joyce L, Kilner R, Waters MJ. Antibacterial activity of epidural infusions. *Anaesthesia and intensive care*. 2009;37(1):66-9.
78. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology*. 2008;109(2):180-7.
79. Forget P, De Kock M. [Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(9):751-68.
80. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(5):1464-9.
81. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2007;21(1):31-49.
82. O'Sullivan BT, Cutler DJ, Hunt GE, Walters C, Johnson GF, Caterson ID. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biological psychiatry*. 1997;41(5):574-84.
83. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacological reviews*. 2000;52(4):513-56.

84. Miller AH, Spencer RL, Pulera M, Kang S, McEwen BS, Stein M. Adrenal steroid receptor activation in rat brain and pituitary following dexamethasone: implications for the dexamethasone suppression test. *Biological psychiatry*. 1992;32(10):850-69.
85. van Rijen EA, Harvey RA, Barton RN, Rose JG, Horan MA. Sensitivity of mononuclear leucocytes to glucocorticoids in elderly hip-fracture patients resistant to suppression of plasma cortisol by dexamethasone. *European journal of endocrinology*. 1998;138(6):659-66.
86. Muslu B, Usta B, Muslu S, Yesilay A, Gozdemir M, Sert H, et al. Effect of locally administered lornoxicam in the management of low back pain after lumbar epidural anesthesia: a double-blind, randomized, controlled study. *Minerva anesthesiologica*. 2009;75(9):494-7.
87. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs*. 1994;47 Suppl 5:28-45; discussion 6-7.
88. Yao XL, Cowan MJ, Gladwin MT, Lawrence MM, Angus CW, Shelhamer JH. Dexamethasone alters arachidonate release from human epithelial cells by induction of p11 protein synthesis and inhibition of phospholipase A2 activity. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(24):17202-8.
89. Bani-Hashem N, Hassan-Nasab B, Pour EA, Maleh PA, Nabavi A, Jabbari A. Addition of intrathecal Dexamethasone to Bupivacaine for spinal anesthesia in orthopedic surgery. *Saudi journal of anaesthesia*. 2011;5(4):382-6.
90. Mirzai H, Tekin I, Alincak H. Perioperative use of corticosteroid and bupivacaine combination in lumbar disc surgery: a randomized controlled trial. *Spine*. 2002;27(4):343-6.
91. Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology*. 1994;81(5):1198-205.
92. Reichling DB, Green PG, Levine JD. The fundamental unit of pain is the cell. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S2-9.
93. Claman HN. How corticosteroids work. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1975;55(3):145-51.
94. Rinehart JJ, Sagone AL, Balcerzak SP, Ackerman GA, LoBuglio AF. Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *The New England journal of medicine*. 1975;292(5):236-41.
95. Flores LR, Dretchen KL, Bayer BM. Potential role of the autonomic nervous system in the immunosuppressive effects of acute morphine administration. *European journal of pharmacology*. 1996;318(2-3):437-46.
96. Liu Z, Yuan X, Luo Y, He Y, Jiang Y, Chen ZK, et al. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood. *Cytokine*. 2009;45(2):141-7.

97. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(6):305-10.
98. Sacerdote P, Limioli E, Gaspani L. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids. *Advances in experimental medicine and biology*. 2003;521:106-16.
99. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1977;21(4):330-5.
100. Bromage PR. A comparison of the hydrochloride salts of lignocaine and prilocaine for epidural analgesia. *British journal of anaesthesia*. 1965;37(10):753-61.
101. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2:CD000521.
102. Szucs S, Rauf, J., Iohom, G. Determination of the minimum initial intrathecal dose of isobaric 0.5% bupivacaine for the surgical repair of a proximal femoral fracture: a prospective, observational trial. *European journal of anaesthesiology*. 2015;32:759–63.
103. Di Cianni S, Rossi M, Casati A, Cocco C, Fanelli G. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2008;79(1):9-17.
104. Hocking G, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *British journal of anaesthesia*. 2004;93(4):568-78.
105. Chen YP, Chen SR, Pan HL. Systemic morphine inhibits dorsal horn projection neurons through spinal cholinergic system independent of descending pathways. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;314(2):611-7.
106. Yamada H, Shimoyama N, Sora I, Uhl GR, Fukuda Y, Moriya H, et al. Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain research*. 2006;1083(1):61-9.
107. Dogrul A, Bilsky EJ, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Spinal L-type calcium channel blockade abolishes opioid-induced sensory hypersensitivity and antinociceptive tolerance. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(6):1730-5.
108. Wood RJ, White SM. Anaesthesia for 1131 patients undergoing proximal femoral fracture repair: a retrospective, observational study of effects on blood pressure, fluid administration and perioperative anaemia. *Anaesthesia*. 2011;66(11):1017-22.
109. Ben-David B, Frankel R, Arzumov T, Marchevsky Y, Volpin G. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology*. 2000;92(1):6-10.
110. Parker MJ, Griffiths R, Appadu BN. Nerve blocks (subcostal, lateral cutaneous, femoral, triple, psoas) for hip fractures. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(1):CD001159.

111. Chakraborty S, Chakrabarti J, Bhattacharya D. Intrathecal tramadol added to bupivacaine as spinal anesthetic increases analgesic effect of the spinal blockade after major gynecological surgeries. *Indian journal of pharmacology*. 2008;40(4):180-2.
112. Yu SC, Ngan Kee WD, Kwan AS. Addition of meperidine to bupivacaine for spinal anaesthesia for Caesarean section. *British journal of anaesthesia*. 2002;88(3):379-83.
113. Alhashemi JA, Kaki AM. Effect of intrathecal tramadol administration on postoperative pain after transurethral resection of prostate. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(4):536-40.
114. Lee KS, Park SS. Effect of halothane, enflurane, and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. *Anesthesia and analgesia*. 1980;59(6):426-30.
115. Le Cras AE, Galley HF, Webster NR. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesthesia and analgesia*. 1998;87(6):1421-5.
116. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1998;42(1):63-70.
117. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine*. 2000;12(7):1156-9.
118. Kehlet H. [Surgery in the elderly]. *Ugeskrift for laeger*. 2000;162(5):641-3.
119. Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology*. 2007;106(3):499-506.
120. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1474-506.
121. Stein C, Clark JD, Oh U, Vasko MR, Wilcox GL, Overland AC, et al. Peripheral mechanisms of pain and analgesia. *Brain research reviews*. 2009;60(1):90-113.
122. Capdevila X, Biboulet P., Bouregba M., Barthelet Y., Rubenovitch J., d'Athis F. . Comparison of the three-in-one and fascia iliaca compartment blocks in adults:clinical and radiographic analysis. *Anaesthesia and Analgesia*. 1998;86:1039-44.
123. Bjorkelund KB, Hommel A, Thorngren KG, Gustafson L, Larsson S, Lundberg D. Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multi-factorial intervention study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54(6):678-88.

124. Sepoldio AG. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *Journal of American Geriatric Society*. 2015;63:142/50.
125. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(5):1289-95.
126. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(8):119-25.
127. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals of neurology*. 2011;70(6):986-95.
128. Rundshagen JI. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111:119-25.
129. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, et al. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2012;116(3):603-12.
130. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology*. 2007;106(3):423-30.
131. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44(10):1246-51.
132. Hirsch CH. When your patient needs surgery: how planning can avoid complications. *Geriatrics*. 1995;50(2):39-44.
133. Steiner LA. Postoperative delirium guidelines: The greater the obstacle, the more glory in overcoming it. *European Journal of Anesthesiology*. 2017;34:189–91.
134. Aldecoa C. B, G., Bilotta, F. . European Society of naesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. 2017;34:192–214.
135. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine* 1990;113:941-8.
136. Zura M, Kozmar A, Sakic K, Malenica B, Hrgovic Z. Effect of spinal and general anesthesia on serum concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Immunobiology*. 2012;217(6):622-7.

137. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1992;36(3):201-20.
138. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2003;97(3):822-7.
139. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000;127(2):117-26.
140. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*. 1992;267(9):1244-52.
141. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, Poses RM, Lawrence VA, Huber EC, et al. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology*. 2000;92(4):947-57.
142. Jildenstal PK, Rawal N, Hallen JL, Berggren L, Jakobsson JG. Perioperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey. *Annals of medicine and surgery*. 2014;3(3):100-7.
143. Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, Cete N, Coskunfirat N, Ertok E. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomized, controlled clinical study. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(2):605-9.
144. Sakic L, Tonkovic, D., Sakic, K. Reducing delirium in elderly patients with femur fracture by adding dexamethasone to the local anesthetic in spinal anesthesia. *Periodicum Biologorum*. 2013;115(2):279-281.
145. Glasser RS, Knego RS, Delashaw JB, Fessler RG. The perioperative use of corticosteroids and bupivacaine in the management of lumbar disc disease. *Journal of neurosurgery*. 1993;78(3):383-7.
146. Castillo J, Curley J, Hotz J, Uezono M, Tigner J, Chasin M, et al. Glucocorticoids prolong rat sciatic nerve blockade in vivo from bupivacaine microspheres. *Anesthesiology*. 1996;85(5):1157-66.
147. Drager C, Benziger D, Gao F, Berde CB. Prolonged intercostal nerve blockade in sheep using controlled-release of bupivacaine and dexamethasone from polymer microspheres. *Anesthesiology*. 1998;89(4):969-79.
148. Kopacz DJ, Lacouture PG, Wu D, Nandy P, Swanton R, Landau C. The dose response and effects of dexamethasone on bupivacaine microcapsules for intercostal blockade (T9 to T11) in healthy volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 2003;96(2):576-82, table of contents.
149. Vieira PA, Pulai I, Tsao GC, Manikantan P, Keller B, Connelly NR. Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(3):285-8.

150. Knezevic NN, Anantamongkol U, Candido KD. Perineural dexamethasone added to local anesthesia for brachial plexus block improves pain but delays block onset and motor blockade recovery. *Pain physician*. 2015;18(1):1-14.
151. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(1):263-7.
152. Marks R, Barlow JW, Funder JW. Steroid-induced vasoconstriction: glucocorticoid antagonist studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982;54(5):1075-7.
153. Seidenari S, Di Nardo A, Mantovani L, Giannetti A. Parallel intraindividual evaluation of the vasoconstrictory action and the anti-allergic activity of topical corticosteroids. *Experimental dermatology*. 1997;6(2):75-80.
154. Taguchi H, Shingu K, Okuda H, Matsumoto H. Analgesia for pelvic and perineal cancer pain by intrathecal steroid injection. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(2):190-3.
155. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(21):1514-9.
156. Kardash KJ, Sarrazin F, Tessler MJ, Velly AM. Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 2008;106(4):1253-7, table of contents.
157. Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J. The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2007;105(2):481-6.
158. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesthesia and analgesia*. 2000;90(1):186-94.
159. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, et al. Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114(4):882-90.
160. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Annals of surgery*. 2003;238(5):651-60.
161. Bianchin A, De Luca A, Caminiti A. Postoperative vomiting reduction after laparoscopic cholecystectomy with single dose of dexamethasone. *Minerva anesthesiologica*. 2007;73(6):343-6.
162. Fukami Y, Terasaki M, Okamoto Y, Sakaguchi K, Murata T, Ohkubo M, et al. Efficacy of preoperative dexamethasone in patients with laparoscopic cholecystectomy: a prospective



randomized double-blind study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(3):367-71.

163. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia*. 1993;48(11):961-4.

164. Worni M, Schudel HH, Seifert E, Inglin R, Hagemann M, Vorburger SA, et al. Randomized controlled trial on single dose steroid before thyroidectomy for benign disease to improve postoperative nausea, pain, and vocal function. *Annals of surgery*. 2008;248(6):1060-6.

165. Jokela RM, Ahonen JV, Tallgren MK, Marjakangas PC, Korttila KT. The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(2):607-15.

166. Thangaswamy CR, Rewari V, Trikha A, Dehran M, Chandralekha. Dexamethasone before total laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled dose-response study. *Journal of anesthesia*. 2010;24(1):24-30.

167. Persec J, Persec Z, Kopljar M, Zupcic M, Sakic L, Zrinjscak IK, et al. Low-dose dexamethasone with levobupivacaine improves analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. *International orthopaedics*. 2014;38(1):101-5.

168. Chong MA, Berbenetz, N.M., Lin. C., Singh,S. Perineural Versus Intravenous Dexamethasone as an Adjuvant for Peripheral Nerve Blocks A Systematic Review and Meta-Analysis. *Regional Anesthesia and Pain Management*. 2017 42:00-.

169. Golwala MP, Swadia, V.N., Aditi, A.D., Sridbar N.V. Pain relief by dexamethasone as an adjuvant to local anaesthetics in supraclavicular brachial plexus block. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2009;25:285–8.

170. Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(2):243-8.

171. Chudinov A, Berkenstadt H, Salai M, Cahana A, Perel A. Continuous psoas compartment block for anesthesia and perioperative analgesia in patients with hip fractures. *Regional anesthesia and pain medicine*. 1999;24(6):563-8.

172. Latham JM, Fraser RD, Moore RJ, Blumbergs PC, Bogduk N. The pathologic effects of intrathecal betamethasone. *Spine*. 1997;22(14):1558-62.

173. Dong Y, Zhang X, Tang F, Tian X, Zhao Y, Zhang F. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Chinese medical journal*. 2001;114(7):764-6.

174. Sugita K, Kobayashi S, Yokoo A, Inoue T. Intrathecal steroid therapy for post-traumatic visual disturbance. *Neurochirurgia*. 1983;26(4):112-7.

175. Johansson A, Hao J, Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1990;34(5):335-8.
176. Perkins JR, Lees J, Antunes-Martins A, Diboun I, McMahon SB, Bennett DL, et al. PainNetworks: a web-based resource for the visualisation of pain-related genes in the context of their network associations. *Pain*. 2013;154(12):2586 e1-12.
177. Tracey I. Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nature reviews Neurology*. 2011;7(3):173-81.
178. Saab CY. Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. *Trends in neurosciences*. 2012;35(10):629-37.
179. Basbaum A, Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Pain; Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill; 2012.
180. May A. Structural brain imaging: a window into chronic pain. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2011;17 209-20.
181. Hladnik A, Bicanic I, Petanjek Z. Functional neuroanatomy of nociception and pain. *Periodicum Biologorum*. 2015;117:195-204.
182. van Osch D, Dieleman JM, Nathoe HM, Boasson MP, Kluin J, Bunge JJ. Intraoperative High-Dose Dexamethasone in Cardiac Surgery and the Risk of Rethoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(6):2237-42.
183. Gallagher TQ, Hill C, Ojha S, Ference E, Keamy DG, Williams M. Perioperative dexamethasone administration and risk of bleeding following tonsilectomy in children: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2012;308(12):1221-6.
184. Drews T, Franck M, Radtke FM, Weiss B, Krampe H, Brockhaus WR. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder in the elderly patient: a prospective observational study. 2015;32(3):147-51.
185. Le Manach Y, Collins G, Bhandari M, Bessissow, Boddaert J, Khiami F. Outcomes After Hip Fracture Surgery Compared With Elective Total Hip Replacement. *Journal of American Medical Association*. 2015;314:1159-66.
186. Huang YF, Liang J, Shyu YL. Number of Comorbidities Negatively Influence Psychological Outcomes of the Elderly Following Hip Fracture in Taiwan. *Journal of Aging Health*. 2016 Jan 19. pii: 0898264315618922. [Epub ahead of print]
187. Crnogaca K, Bicanic G, Delimar D. Elevated CRP level could herald less efficient autologous conditioned serum (ACS) treatment. *Medical Hypotheses*. 2016;86:135-7.

## **11. BIOGRAFIJA**

Rođena sam 28.09.1983. u Zagrebu. Nakon završenog osnovnog obrazovanja, školovanje nastavljam kao učenik II. gimnazije u Zagrebu,

2003. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, te sam diplomirala u jesen 2009. godine. Nakon obveznog staža i polaganja državnog stručnog ispita upisala sam poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, 2011.godine

Specijalizaciju iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine započela sam 2012. godine, Od tada sam u stalnom radnom odnosu pri Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KB Sveti Duh Zagreb.

Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za Anesteziologiju i intenzivno liječenje, Hrvatskog društva za regionalnu anesteziju i analgeziju, Sekcije specijalizanata pri Hrvatskom društvu anesteziologije i intenzivne medicine i European Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine.

Aktivno sudjelujem na domaćim i stranim kongresima i skupovima unazad pet godina. U slobodno vrijeme bavim se humanitarnim radom.

## POPIS RADOVA

1. Persec J, Persec Z, Kopljar M, Zupcic M, Sakic L, Korecic Zrinjscak I, et al. Low dose dexamethasone with levobupivacaine improves analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. *International Orthopaedics*. 2014;38(1):101-5.
2. Kalagac Fabris L, Belci D, Zdravcevic-Sakic K, Hrgovic Z, Sakic L. Do We Need Cephalic Spread of Spinal Anaesthesia for Caesarean Section? A Different Approach to CSE-EVE for Reducing Hypotension. *Zeitschrift Fur Geburtshilfe Und Neonatologie*. 2013;217:130-138.
3. Sakic L, Tonkovic D, Godan BJ, Sakic K. The influence of dexamethasone administration in spinal anesthesia for femur fracture on postoperative cognitive dysfunction. *Periodicum biologorum*. 2015; 117(2): 281–285.
4. Barisin S, Djuzel V, Sakic L. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block in combination with ilioinguinal-iliohypogastric block in a high risk cardiac patient for inguinal hernia repair: a case report. *Periodicum biologorum*. 2015;117(2): 303–305.
5. Sakic L, Tonkovic D. Reducing delirium in elderly patients with femur fracture by adding dexamethasone to the local anesthetic in spinal anesthesia. *Periodicum biologorum*. 2013;115(2): 279–281.
6. Zura M, Sakic L. Regional anaesthesia and chronic renal disease. *Periodicum biologorum*. 2013;115(2): 271–273.
7. Kalagac Fabris L, Sakic L, Zdravcevic-Sakic K. Unilateral spinal anesthesia with low dose bupivacaine and ropivacaine: hypobaric or hyperbaric solutions with fentanyl for one-day surgery? *Periodicum biologorum*. 2013;115(2):197–202.
8. Brkljacic M, Sakic L, Bagatin T. Medical ethics in pain and palliative medicine. *Periodicum biologorum*. 2013;115(2):173–177.
9. Sklebar I, Habek D, Jurkovic I, Sakic L, Martinac M. The correlation between patient safety culture and regional anesthesia development. *Periodicum biologorum*. 2013;115(2):239–246.

10. Kalagac Fabris L, Belci D, Sakic L, Hrgovic Z. An different approach to CSE-EVE for reducing hypotension during Caesarean section under spinal anaesthesia? *Periodicum biologorum*. 2013; 115(2): 209–218.
11. Sakic K, Zura M, Sakic L, Vrbanovic V, Bagatin D. Neuroimmunomodulation by regional and general anaesthesia. *Periodicum biologorum*. 2009;111:209-214.
12. Baranovic S, Milosevic M, Lubina IZ, Sakic L, Maldini B. Our experience with femoral analgesia after orthopaedic surgical procedures on lower extremities. *Periodicum biologorum*. 2011;113:223-227.
13. Sakic K, Zura M, Sakic L, Malenica B, Bagatin D. Anaesthetic technique and cytokine response. *Periodicum biologorum*. 2011;113:151-156.
14. Bagatin D, Sakic K, Sturm D, Sakic L, Bagatin T. Perioperative coagulation disorders in cancer patients, impact of thromboprophylaxis. *Proceedings / 6.Slovenian Congress of Anaesthesiology-International*. Ljubljana, Slovenia, May 10th-12th,2013, Ed., Novak Jankovic Vesna, ISBN 978-961-6404-26-6, CIP 616-089.5 (082), 2013; 65-69.
15. Sakic K, Sakic L, Bagatin D, Bagatin T. Difficult airway and respiration in pediatric patients with spine deformities. *Book of Proceedings and Abstracts/ 5th Sarajevo Anesthesia Forum*. Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, May 24th-25th,2013, Ed., Assist. Professor Ismet Suljevic, MD PhD, ISBN 978-9958-045-00-4, CIP 616-089.5 (063)(082), COBISS.BH- ID 20514566, 5th Sarajevo Anesthesia Forum; 2013;35-43.
16. Šakic K, Šakic L. Bol u palijativnoj medicini. 8. Klinički pristup terminalnom pacijentu. *Palijativna medicina*. Brkljačić M. i sur.; (ur.). Sveučilište u Rijeci, Zaklada onkologija: Markulin d.o.o., CIP 130130083;ISBN 978-953-6384-97-6. 2013. Str. 121-131.

**Prijevod i lektoriranje:**

**Dr.sc. Maša Musulin, professor**

**Sveučilište u Zagrebu**

**Filozofski fakultet**